

岐阜薬科大学博士（薬学）学位論文

入院から在宅医療移行の過程における薬剤師職能の
適正化に関する研究

滝澤 康志

2020 年

目次

緒論	1
第1章 がん化学療法施行に伴う患者の栄養状態の予測に関する研究 新規悪心・嘔吐スケールを用いたがん化学療法施行患者の栄養指標に 対する有用性の検討	
第1節 緒言	5
第2節 方法	7
第3節 結果	13
第4節 考察	17
第2章 重症がん患者に対する新規治療への薬剤師の関わりに関する研究 (症例報告1) 胆嚢癌がん化学療法施行中の関節リウマチ患者にアバタセプトを投与 しえた一症例	
第1節 緒言	20
第2節 症例	21
第3節 経過	22
第4節 考察	25

第3章 重症がん患者に対する新規治療への薬剤師の関わりに関する研究

(症例報告2)

ニボルマブで治療した右心室転移を伴う手術不能胃癌症例

第1節 緒言	26
第2節 症例	27
第3節 考察	30
第4節 結語	30

第4章 在宅医療におけるオピオイド適正使用に対する薬剤師の関わりに関する研究(1)

終末期在宅訪問がん患者に対するオピオイド投与の現状と問題点

第1節 緒言	32
第2節 方法	34
第3節 結果	36
第4節 考察	40

第5章 在宅医療におけるオピオイド適正使用に対する薬剤師の関わりに関する研究(2)

在宅療養介護従事者のオピオイド与薬介助の現状と問題点

第1節 緒言	43
第2節 方法	45
第3節 結果	46
第4節 考察	52

第6章 在宅医療でのポリファーマシー解消への薬剤師の関与と再入院との関
連に関する研究

在宅患者のための薬剤数に対する病院薬剤師の介入効果：後ろ向き観察
試験

第1節 緒言	54
第2節 方法	55
第3節 結果	57
第4節 考察	63
総括	65
謝辞	69
引用文献	70
略語	80

緒 論

我が国は世界屈指の平均寿命であるが、諸外国に比べ例をみないスピードで高齢化が進行し、2042年の約3,900万人でピークを迎え、その後も、75歳以上の人口割合は増加し続けることが予想されている。団塊の世代が75歳以上となる2025年を目途に、重度な要介護状態となっても住み慣れた地域で自分らしい暮らしを人生の最後まで続けることができるよう、住まい・医療・介護・予防・生活支援が一体的に提供される地域包括ケアシステムの構築の実現が望まれている¹⁾。

そのような中で、日本では2人に1人ががんに罹患すると推計され3人に1人はがんで亡くなっており若年層から高齢者まで国民の生命と健康にとって重大な問題である^{2,3)}。また、がん領域の治療の進歩により死亡率の低下や5年生存率も向上しがんと共に生きる社会になってきている²⁾。がん種により各種ガイドラインが作成され治療も細分化されている⁴⁻⁷⁾。がん化学療法で使用される、抗がん剤も殺細胞性抗腫瘍薬や分子標的薬、免疫チェックポイント阻害薬等、多種多様な作用機序を有する抗がん剤を複数併用し現在治療がおこなわれている。これらの、がん化学療法を継続していくためには、様々な有害事象への対策が重要であり、多職種により形成されるチーム医療は必要不可欠である⁸⁾。その中で、薬物治療における薬剤師の役割は非常に重要である。例えば、高齢者はフレイルに陥りやすいのがん治療による悪心・嘔吐や食欲不振などによりしっかりと対応することが重要である⁹⁻¹²⁾。また、薬剤師が介入することで、有害事象にきめ細かく対策ができ結果としてがん化学療法が継続できる¹³⁻¹⁶⁾。高血圧や糖尿病などの基礎疾患をもともと持っている患者が、がんに罹患する事は少

なくない¹⁷⁾。基礎疾患に対して薬物治療中の患者へがん化学療法を開始する際は、相互作用や有害事象も考慮し患者個々に合ったがん化学療法の選択が重要である。

進行がん患者においては、適応となるがん化学療法を使い切ることが生存率の延長に寄与する。進行がん患者のがん化学療法の目標は延命であり治癒ではない。その患者がその人らしく最期を迎えられるように治療は選択され継続されることが大切である。治療成績を単なる生存率の延長だけで考えるのではなく、基礎疾患の病状コントロールやがん治療による有害事象を軽減し生活の質（quality of life(以下 QOL)）や日常生活動作(activities of daily living(以下 ADL))を低下させないよう担保し治療継続することが大切である。

がん対策基本法では、「がん患者の状況に応じて疼痛等の緩和を目的とする医療が早期から適切に行なわれるようにすること、居宅においてがん患者に対しがん医療を提供するための連携協力体制を確保すること」が求められている。厚生労働省による「人生の最終段階における医療に関する意識調査報告書」では、「自宅で過ごしながらか医療・療養を受けたい」と国民が最も多く回答され、約7割の国民が「最期を迎えたい場所として自宅」と回答している¹⁸⁾。また分類包括評価を導入する病院が増加することで、在院日数の短縮化が進み、その結果として在宅医療へ移行できる治療環境を整備することが求められている。このような状況もあり地域包括ケアシステムの構築が望まれている¹⁾。

疼痛管理は薬物療法によりおこなわれることが多く、医療用麻薬（以下オピオイド）を使用することも少なくない。在宅においてオピオイドは適切に管理し使用しなければ医療事故につながる可能性が極めて高い。家族や介護者への説明も含めて支援をおこなう必要がある。指示に従った確実な定期・レスキ

ユーの服薬と有害事象とその程度などの観察についての教育をおこなうことが重要である。有害事象に関する情報提供や指導の際には、必要性和安全性についても丁寧に説明し、過度の不安がその後の服薬行動に影響しないように配慮することが重要である¹⁹⁾。また、在宅療養に関わる介護従事者の多くは与薬介助を経験しているが、介護福祉士やヘルパーの資格取得には薬学的知識が必ずしも必須でない事から安全に薬物療法を継続するためには教育が必要である。

医療施設で受療した推計患者数は、65歳以上の高齢者では入院、外来とも増加し複数の疾患を罹患している患者も少なくない¹⁷⁾。各種疾患のガイドラインでの薬物療法では、単剤の薬剤でコントロールが到達できない場合は複数の薬剤を併用する²⁰⁻²²⁾。複数の疾患を罹患されている患者では、疾患毎に薬剤が処方され併用薬剤の種類は増加することが考えられる。多剤併用は副作用や相互作用と関係し転倒とも関係がある²³⁻²⁵⁾。高齢化が進む中で、多剤併用患者も増加していく事が考えら多剤併用への介入は必要不可欠である。このように、薬物療法を入院から在宅へ安全に継続させるためには薬剤師の介入は必須である。

本研究では、著者らが患者の入院治療開始から在宅療養を送り最期を迎えるまで薬剤師が積極的に関わり適正に薬物治療が選択され継続できることを目的とし、以下に示す知見を得た。第1章では治療レジメンに伴い発生する悪心・嘔吐の強度を点数化し、患者の栄養状態との関連性を明らかにした。第2章では関節リウマチ（以下RA）の治療中に胆嚢癌と診断されがん化学療法を施行していたがRAの手指関節症状増悪に伴い、T細胞選択的共刺激調節剤のアバタセプト（以下ABT）を併用し症状を改善することができた。またがん化学療法とABTの併用療法を施行したが、がん病変のコントロールは比較的良好であった。薬剤師が積極的に薬学的介入をおこないRA患者の症状を改善しQOLを向上す

ることができ治療が継続できた。第3章では、進行胃癌の右心室転移患者に免疫チェックポイント阻害剤であるニボルマブ（以下 NIVO）の投与が開始となった。NIVOには自己免疫性関連副作用（Immune-Related Adverse Event：以下 irAE）がある。irAEに薬剤師が積極的に関わり症状を重症化させないことで、がん化学療法が継続でき右心室転移巣のコントロールにより体動時の息苦しきの症状を改善することができた。irAEなどの有害事象に対して薬剤師が積極的に薬学的介入をおこないがん化学療法が継続でき患者の症状を改善しQOLを向上することができた。第4章では、終末期がん患者が在宅治療へ移行後も良好な疼痛コントロールを維持するためには、在宅治療を視野に入院時から病院薬剤師が介護者にとって扱いやすい薬剤の選択を主治医に提案することが重要であることを明らかにした。第5章では、終末期がん患者へオピオイドを投与する際に、安全かつ適正に使用するためには、在宅療養に携わる介護従事者がオピオイドに対する正しい知識を習得できるように薬剤師が啓蒙活動をする必要があることを明らかにした。第6章では薬剤師が積極的に介入し、在宅患者の多剤併用を減らす事ができれば、有害事象や相互作用などが理由の不要な入院を減らす可能性があり、全体として再入院患者を減らす事ができることを明らかにした。

以上の結果について、本論文では6章にわたり詳述する。

第1章

がん化学療法施行に伴う患者の栄養状態の予測に関する研究

新規悪心・嘔吐スケールを用いたがん化学療法施行患者の栄養指標 に対する有用性の検討

第1節 緒言

分子標的薬などを中心に、臨床現場で投与可能な抗がん剤の種類が増え、がん化学療法の選択肢が広がっている。さらに、がん化学療法に伴う有害事象に対し、適切かつ効果的な対策が施されるようになり、有効性の高い多剤併用療法が、多くの医療機関で実施可能となっている。しかし、依然として複数の抗がん剤が投与されることにより、食欲不振、悪心・嘔吐、味覚異常などの消化器症状が発現する頻度は高く、食事摂取量の低下が助長され、その結果として栄養不良に陥る患者も少なくない^{26,27)}。また、悪心・嘔吐、味覚異常などの副作用症状は、QOLを低下させる。さらに、がん患者の体内では、がん細胞の代謝が亢進しエネルギー消費量が増加していることも知られており、栄養不良が、がん化学療法の中断や感染症発症リスクを高めることで、がん化学療法の治療効果を低下させ、患者予後を悪化させる可能性が考えられる²⁸⁻³²⁾。したがって、がん化学療法に伴い生じる栄養状態の悪化を治療レジメン毎予測することができれば、がん化学療法をより安全に行い、QOLを低下させずに治療成績を向上させることが可能になるものと考えられる。しかし、さまざまな多剤併用療法に伴い生じる悪心・嘔吐の影響を客観的に考慮したうえで、その影響が患者の

栄養状態の変化と関連しているかどうか、現在、明らかにはされていない。そこで本研究では、治療レジメンに伴い発生する悪心・嘔吐の強度を点数化し、患者の栄養指標との間に関連性があるのかを検討した。

第2節 方法

1. レジメンによる新規悪心・嘔吐分類方法（悪心・嘔吐点数）

National Comprehensive Cancer Network の Nausea and Vomiting Treatment Guidelines for Patients With Cancer Version 1（以下 NCCN ガイドライン）では、最も悪心・嘔吐の出現頻度が高いレベル 5 から、ほとんど悪心・嘔吐が出現しないレベル 1 までの 5 段階で抗がん剤を分類しているが、抗がん剤単剤を分類対象としており、多剤併用療法が原則である治療レジメン毎の個別評価は行われていない。一方、NCCN ガイドラインを基に、同一日に投与される抗がん剤の中で悪心・嘔吐出現頻度が最も高いレベルを基本とし、他の抗がん剤はそのレベル数に 1 をプラスすることで、治療終了後 24 時間以内に出現する悪心・嘔吐の頻度を使用薬剤に応じ点数化する方法も報告されている³³⁾。しかし、投与される薬剤の種類とその投与日数を加味することで、レジメン全体を通じ悪心・嘔吐の強度を客観的に評価する方法に関しては報告がない。そこで新たに、日常臨床で繁用されている治療レジメンにおける悪心・嘔吐の出現頻度を点数化し、患者の栄養指標変化と関連性があるかどうか検証することを目的に、独自の評価スケール（悪心・嘔吐点数）を作成することにした。作成にあたっては、現在広く使用されている NCCN ガイドラインを基本とする事で、悪心・嘔吐に対しても客観的に評価ができるように配慮した。悪心・嘔吐点数は、複数の抗がん剤が複数日にわたって投与される治療レジメン全体を通じ、悪心・嘔吐の出現頻度が点数化できるよう「治療レジメン中の各抗がん剤における NCCN ガイドラインのグレード数に、各当該抗がん剤の投与日数を乗じ算出された数値全てを合算したもの」と定義した。この際、ステロイド剤を含む治療

レジメンについては、ステロイド剤自体に制吐作用のあることが知られており、悪心・嘔吐点数に影響を及ぼすことが予測される。そこで、抗腫瘍目的から予めステロイド剤が含まれている治療レジメンについては、ステロイド剤を除いた残りの薬剤で悪心・嘔吐点数を算出した。また、治療レジメンに起因した悪心・嘔吐や食欲不振などに対する支持療法にステロイド剤が投与された場合、ステロイド剤投与の有無が患者の栄養指標に影響を与える可能性を別途解析した。なお本研究対象期間中には、治療レジメンに起因した悪心・嘔吐対策として使用される薬剤を、治療レジメン毎に全症例に対し病院内で統一することは不可能であった。そこで、悪心・嘔吐体対策については薬剤の種類や使用量に制限は設けず、主治医の判断に委ねた。結果的には、NCCN ガイドラインに準拠し、本研究対象期間中に投与可能であった 5-HT₃ 受容体拮抗剤、デキサメタゾンに加え、悪心・嘔吐時に一般的に投与されているメトクロプラミド、ドンペリドンが選択されていた。しかし、これら薬剤については退院後に患者が内服で屯用する場合もあり、詳細な投与量や投与回数については不明であった。

以上の方法に従い、非小細胞肺癌の標準的治療の 1 つであるシスプラチン（以下 CDDP）+ゲムシタビン（以下 GEM）療法（以下 G P 療法）の悪心・嘔吐点数を計算すると、CDDP のグレード 5×1 日間、GEM のグレード 2×2 日間で合計点数は 9 点となる（Table 1）。

Table 1 Nausea/emesis score of GP therapy

	Level of nausea/emesis in accordance with the NCCN guidelines	Administration period (days)	Total score
Cisplatin(CDDP)	5	1	5
Gemcitabine Hydrochloride(GEM)	2	2	4
Nausea/emesis score			9

GEM plus CDDP Performed in lung cancer: GP therapy

When the nausea/emesis score of GP therapy is calculated, the total score is 9 points for the grade of CDDP of 5 x 1 day and the grade of GEM of 2 x 2 days.

また、CD20 陽性悪性リンパ腫の標準治療レジメンである R-CHOP 療法の悪心・嘔吐点数を計算すると、リツキシマブ（以下 RIT）のグレード 1×1 日間、シクロホスファミド（以下 CPA）のグレード 3×1 日間、ドキシソルビシン（以下 DXR）のグレード 3×1 日間、ビンクリスチン（以下 VCR）のグレード 1×1 日間、プレドニゾロン（以下 PSL）5 日間は計算外で合計点数は 8 点となる（Table 2）。

Table 2 Nausea/emesis score of R-CHOP therapy

	Level of nausea/emesis in accordance with the NCCN guidelines	Administration period (days)	Total score
Rituximab (RIT)	1	1	1
Cyclophosphamide (CPA)	3	1	3
Doxorubicin hydrochloride (DXR)	3	1	3
Vincristine sulfate (VCR)	1	1	1
Prednisolone (PSL)	0	5	0
Nausea/emesis score			8

RIT plus CPA, DXR, VCR, and PSL Performed in malignant lymphoma : R-CHOP therapy

When the nausea/emesis score of GP therapy is calculated, the total score is 8 points for the grade of RIT grade 1 x 1 day, CPA grade 3 x 1 day, DXR grade 3 x 1 day, VCR grade 1 x 1 day, and PSL 0 x 5 days.

2. 対象患者

過去の抗がん剤投与による影響を排除する目的から、初回又は 6 ヶ月以上化学療法が行われていない患者で、2007 年 7 月 1 日～2007 年 12 月 31 日の間に長野赤十字病院に入院しがん化学療法が施行された 106 名を対象とした。なお、造血幹細胞移植を目的に入院した患者については、移植前処置に伴い、激しい消化器症状や極度の免疫不全状態が出現したり、移植後に移植片対宿主病を発症したりすることで、栄養状態が極めて不良となることから、対象患者より除外した。また同様に、外来がん化学療法対象患者についても、臨床検査の実施回数やその実施時期に予め制限があり、栄養指標の経時的評価が困難なことから、対象患者より除外した。さらに、日本では使用されながら、NCCN ガイドラインでは分類されていない抗がん剤を含む治療レジメンが用いられた患者 24 名 (24 症例)も、正確な悪心・嘔吐点数の算出が不可能であるため、対象患者より除外した。

3. 栄養指標評価項目

本研究では、現在知られている栄養指標評価項目の内、一般臨床で繁用され患者への負担も少ないヘモグロビン (以下 Hb) 数、リンパ球数、血清総蛋白数、血清アルブミン (以下 Alb) 数、Body Mass Index (以下 BMI) をそれぞれ栄養指標として用い、栄養状態を評価することにした^{34,35)}。

4. 栄養指標の評価時期

栄養指標評価項目は、対象患者の初回がん化学療法施行前（初回投与患者又は直近のがん化学療法終了から6ヶ月以上経過した患者）と、がん化学療法次回施行直前の2点について、その変動率を算出し比較検討した。なお、次回施行直前とは、がん化学療法の1クールが基本的に4週間間隔のものが多いこと、血清総蛋白やAlbの半減期が20日前後であることを考慮して、「初回化学療法から3週以上6週未満経過し2クール目以降の化学療法を施行する直前」と定義した。

5. 栄養指標に影響を及ぼす可能性のあるがん化学療法関連因子

悪心・嘔吐点数の他に、栄養指標に影響を及ぼす可能性のある因子の内、本研究ではデータの抽出が可能であった性別、年齢、原疾患、原疾患に対する外科手術施行の有無、がん化学療法併用放射線療法の有無に加え、がん化学療法施行に伴うステロイド剤併用の有無（レジメン中のステロイド剤を含む）、点滴栄養療法併用の有無について、その状況を調査し解析項目に加えた。

なお、前述のごとく本研究では、悪心・嘔吐体対策については薬剤の種類や使用量に制限は設けなかったこと、退院後の詳細な悪心・嘔吐体対策の詳細が不明であった。したがって、栄養指標に影響を及ぼす可能性のある因子の中に急性や遅発性の悪心・嘔吐対策やそのレスキューを含め、解析を行うことは不可能であった。

6. 統計解析

検定は Wilcoxon t -test、Spearman を用いた。年齢は平均年齢(最年少－最高齢)、他の数値については平均値±標準偏差で表記し、有意水準 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

7. 倫理的配慮

本研究の実施にあたっては、長野赤十字病院に常勤する医師，薬剤師，看護師，外部学識経験者（弁護士）など 20 名より構成される生命倫理委員会の承認を得た。

第3節 結果

1. 患者背景

対象患者 106 名の性別は、男性 58 名、女性 48 名、年齢は男性 63.3 (36-83) 歳、女性 60.4 (30-81) 歳であった。原疾患は白血病 2 名 (1.9%)、悪性リンパ腫 15 名 (14.2%)、非小細胞肺癌 27 名 (25.4%)、小細胞肺癌 13 名 (12.3%)、頭頸部癌 5 名 (4.7%)、食道癌 9 名 (8.5%)、結腸直腸癌 3 名 (2.8%)、膵癌 1 名 (0.9%)、胆道系癌 4 名 (3.8%)、尿路上皮癌 5 名 (4.7%)、卵巣癌 13 名 (12.3%)、子宮癌 9 名 (8.5%) であった (Table 3)。

Table 3 Patient backgrounds

Number of patients (male/female)	58/48
Age (male/female)	63.3 (36-83) years / 60.4 (30-81) years
Primary disease	Leukemia in 2 patients, malignant lymphoma in 15 patients, non-small cell lung cancer in 27 patients, small cell lung cancer in 13 patients, head and neck cancer in 5 patients, esophageal cancer in 9 patients, colorectal cancer in 3 patients, pancreatic cancer in 1 patients, biliary tract carcinoma in 4 patients, epithelial carcinoma of the urinary tract in 5 patients, ovarian cancer in 13 patients, uterine cancer in 9 patients

2. がん化学療法に伴う栄養指標の変化

初回がん化学療法施行前（施行前）と、3 週間以上経過したがん化学療法次回施行直前（次回施行直前）の栄養指標を比較したところ、Hb 数は施行前 $12.44 \pm 0.18 \text{ g / dL}$ が次回施行直前 $12.00 \pm 0.17 \text{ g / dL}$ に ($p = 0.001$)、リンパ球数は施行前 $2073.43 \pm 359.42 \text{ mm}^3$ が次回施行直前 $1489.14 \pm 69.85 \text{ mm}^3$ に ($p = 0.402$)、血清総蛋白数は施行前 $6.82 \pm 0.07 \text{ g / dL}$ が次回施行直前 $6.91 \pm 0.08 \text{ g / dL}$ に ($p =$

0.198)、Alb 数は施行前 $3.85 \pm 0.05 \text{g / dL}$ が次回施行直前 $3.96 \pm 0.04 \text{g / dL}$ に ($p = 0.027$)、BMI は施行前 22.41 ± 0.37 が次回施行直前 22.21 ± 0.36 に ($p = 0.039$) それぞれ変化した (Table 4)。

Table 4 Changes in nutritional parameters after chemotherapy

	Before chemotherapy	After chemotherapy	Level of significance ^{a)}
Serum total protein level (g/dL)	6.82 ± 0.07	6.91 ± 0.08	0.198
Serum albumin level (g/dL)	3.85 ± 0.05	3.96 ± 0.04	0.027*
Hemoglobin level (g/dL)	12.44 ± 0.18	12.00 ± 0.17	0.001*
Lymphocyte count (mm ³)	2073.43 ± 359.42	1489.14 ± 69.85	0.402
BMI	22.41 ± 0.37	22.21 ± 0.36	0.039*

Mean \pm standard deviation.

BMI, Body Mass Index.

Comparison of changes in nutritional index before and after the first cancer chemotherapy (over 3 weeks). Value represents the mean \pm standard deviation. a) Wilcoxon *t*-test. N=106. (* $p < 0.05$).

3. 悪心・嘔吐点数並びにがん化学療法関連因子が及ぼす栄養指標への影響

がん化学療法関連因子は、原疾患に対するがん化学療法施行前の外科手術施行の有無 33 名/73 名、がん化学療法併用放射線療法の有無 31 名/75 名、ステロイド剤併用の有無 16 名/90 名、点滴栄養療法併用の有無 17 名/99 名であった (Table 5)。

Table 5 Cancer chemotherapy-associated factors

Item	Present	Absent
Presence or absence of surgery for primary diseases	33 patients	73 patients
Presence or absence of radiotherapy combined with cancer chemotherapy	31 patients	75 patients
Presence or absence of steroids	16 patients	90 patients
Presence or absence of nutritional therapy	17 patients	99 patients

The effect on nutritional index was the comparison of whether surgery was performed before cancer chemotherapy for the underlying disease, radiation therapy with cancer chemotherapy, steroids, and intravenous nutrition therapy.

そこで、がん化学療法施行前後で有意差が認められた Hb 数、Alb 数、BMI について、悪心・嘔吐点数並びにがん化学療法関連因子である性別、年齢、原疾患、原疾患に対するがん化学療法施行前の外科手術施行の有無、がん化学療法併用放射線療法の有無、ステロイド剤併用の有無、点滴栄養療法併用の有無との相関関係を解析した (Table 6)。

Table 6 Correlation between each factor and nutritional parameters

Factor	Level of significance		
	Serum albumin level	Hemoglobin level	BMI
Nausea/emesis score	0.834	0.036*	0.730
Gender	0.393	0.330	0.537
Age	0.940	0.012*	0.603
Primary disease	0.283	0.970	0.919
Presence or absence of surgery before chemotherapy	0.184	0.770	0.181
Presence or absence of radiotherapy	0.049*	0.343	0.161
Presence or absence of steroids	0.783	0.106	0.443
Presence or absence of nutritional therapy	0.319	0.787	0.269

BMI, Body Mass Index.

Spearman. (* $p < 0.05$).

その結果、がん化学療法施行に伴う Hb 数の低下と有意な相関があったものは、年齢 ($p = 0.012$)、悪心・嘔吐点数 ($p = 0.036$) であった。また同様に、Alb 数の上昇と有意な相関のあったものは、がん化学療法併用放射線療法の有無 ($p = 0.049$) であった。一方、BMI については、どの因子とも有意な相関はなかった。

第4節 考察

本研究では、栄養指標の内がん化学療法施行前と次回施行直前で有意な変動が認められた、Hb 数、Alb 数、BMI について、独自に考案した悪心・嘔吐点数が患者の栄養指標にどのような影響を及ぼすのかを検討した。その結果、患者の食事摂取量に影響を及ぼすと考えられる悪心・嘔吐点数の増加は、Hb 数の低下要因であることが明らかとなった。従って、これまで明確な評価方法が存在していなかった多剤併用療法レジメン施行に伴う患者の栄養評価を、悪心・嘔吐点数を用いて実施できることが明らかとなった。今後、がん化学療法に伴う患者の栄養状態変化を評価する場合、悪心・嘔吐点数の高いレジメンについては、Hb 数の変動に着目し、適切な悪心・嘔吐対策を行うことも可能になると考えられる。また同時に、Hb 数、Alb 数、BMI について、これら栄養指標の変動に影響している可能性のあるがん化学療法関連因子との相関関係を解析したところ、年齢が Hb 数の低下に相関があった。従って、高齢者では特に Hb 数に基づき栄養評価を行うことが、がん化学療法を行う上で有用であることも示唆された。本研究で、特に Hb 数が悪心・嘔吐点数と相関を示し栄養指標として有用であったのは、Hb を構成するヘム (Fe) とグロビン (タンパク) の合成に必要なビタミン B12 や葉酸が、がん化学療法の悪心・嘔吐による患者の食事摂取量低下で欠乏し、Hb 合成も低下した可能性が考えられた。ヘモグロビンは体内で酸素運搬に関わっているが、Hb 数が低下し酸素運搬能が下がった結果、全身倦怠感が出現し、QOL や ADL に影響を及ぼす悪循環に陥ることも考慮する必要もある。

一般に栄養アセスメントは、主観的包括的アセスメント (SGA) や複数の生

化学的栄養評価指標により総合的に判断されている。しかし、本研究では悪心・嘔吐点数と血清総蛋白数、Alb 数、リンパ球数の変動との間に相関は認められず、悪心・嘔吐点数と Hb 数の変動は栄養指標に関連しているのではなく、血液毒性に関連している可能性も否定できない。そこで、追加解析を実施し、点滴栄養療法が併用された群と併用されなかった群で悪心・嘔吐点数を比較したところ、点滴栄養療法が併用された群で悪心・嘔吐点数は有意に高値であった ($p = 0.007$)。また同様に、悪心・嘔吐点数と血液毒性との関係を、悪心・嘔吐点数と好中球数の変動との比較で追加解析を実施したところ、退院後、頻回に血液検査はおこなわれていない為、方法の 4.栄養指標の評価時期に準じたが、両者に有意な相関はなかった ($p = 0.487$)。以上より、悪心・嘔吐点数と Hb 数の変動は栄養指標に関連しており血液毒性との関連性は明らかではなく我々が解析可能であったデータの範囲内では、悪心・嘔吐が食事摂取量を低下させ栄養不良に陥ることで点滴栄養療法を併用したと考えられた。がん患者の体内では代謝が亢進し体内のエネルギー消費が増加している。それに加え食事摂取が不良になると異化が亢進することにより骨格筋や皮下脂肪は消失していく³⁶⁾。このような状態は蛋白質-エネルギー栄養失調症のマラスムスに類似している。マラスムスは生命維持のため内臓蛋白質区画はあまり変動を起こさず、Alb 数も正常化か軽度低下するにとどまることから、今回の研究では Alb 数との相関が認められなかったことも考えられるが、がん化学療法施行中の患者においてマラスムスが多いという報告はなく詳細は不明である。

既に、がん化学療法施行時の積極的な静脈栄養介入は、患者の QOL、累積生存率を増加させるとの報告がある^{37,38)}。がん患者において、体重減少や低栄養状態は予後不良因子の 1 つと考えられているが^{31,39)}、臨床現場では栄養管理に

まで十分な関心を向けられるゆとりのないのが現状である³⁸⁾。即ち、適切な制吐剤を使用しても悪心・嘔吐の副作用が発現する多剤併用がん化学療法は、治療開始早期より栄養管理にも積極的に目を向け、患者の全身管理をしなければ、がん治療継続が困難となり患者予後に悪影響を及ぼす事が考えられる。そこで今後我々は、悪心・嘔吐点数が高い多剤併用がん化学療法がおこなわれる場合、Hb 値の変動に着目し、適切な栄養補助療法を行うことで、患者の栄養指標と治療成績との関連性を明らかにする予定である。

第2章

重症がん患者に対する新規治療への薬剤師の関わりに関する研究 (症例報告1)

胆嚢癌がん化学療法施行中の関節リウマチ患者にアバタセプトを投与しえた一症例

第1節 緒言

現在の日本では、がん患者が増加し2人に1人はがんに罹患する時代であり関節リウマチ（以下 RA）患者が、がんを発症する事も少なくないと考えられる⁴⁰。RA の治療ではメトトレキサート（以下 MTX）の使用を開始し、必要な患者には生物学的製剤を早期から使用することが推奨されている^{41,42}。今回、関節リウマチの治療中に胆嚢癌と診断されがん化学療法をおこなっていたが、RA の手指関節症状増悪に伴い T 細胞選択的共刺激調節剤の ABT を併用した症例を経験したので報告する。

第2節 症例

60歳代女性、RAの症状コントロールが困難であることから、X年8月に生物学的製剤使用前の肺合併症評価を目的とした胸部単純コンピューター断層撮影（computed tomography:以下CT）検査にて、胆嚢床に低濃度腫瘍を指摘された。CT検査、磁気共鳴画像診断装置（magnetic resonance imaging:以下MRI）、腹部エコーの結果、胆嚢床に認められた約40mm大の腫瘍は肝内浸潤と膵背側リンパ節転移を伴っており、胆嚢癌（Stage IVB）と診断された（Figure 1）。

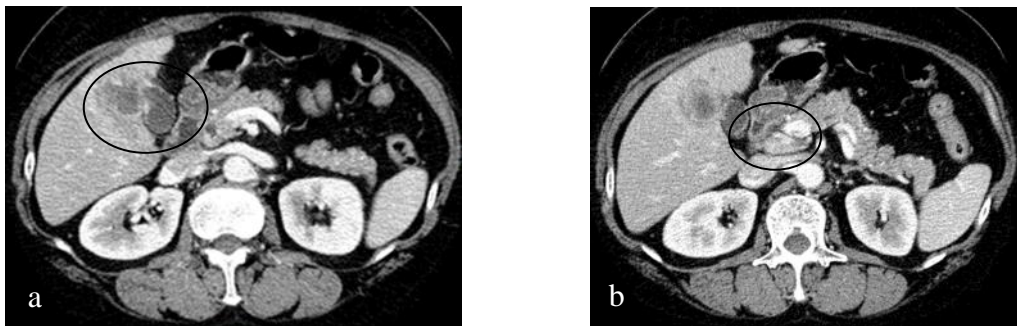


Figure 1 Computed tomography (CT) findings at diagnosis

- a. Gallbladder cancer intrahepatic invasion.
- b. Pancreatic dorsal lymph node metastasis.

第3節 経過

X年9月より胆嚢癌に対してがん化学療法の GEM + CDDP ((GEM [1000mg/m² 1,8日] + CDDP [25mg/m² 1,8日] 3週間サイクル)) 療法 (以下 GC 療法) が開始となった。治療開始時の RA の治療薬は、MTX 8mg (1週)、PSL 3mg (1日)、ミゾリビン 200mg (1日)、セレコキシブ 200mg (1日) であった。GC 療法 6 コース目の外来がん化学療法の面会時に「手のこわばりが辛いね」と訴えられ、手指関節症状は中疾患活動性であった (DAS28-CRP 3.54)。この時の RA 治療薬の MTX は 16mg (1週) まで増量されていた。1週間後の検査で Grade4 の血小板減少症 (有害事象共通用語基準 V4.0) が認められた。カンファレンスでは治療開始前から前コースまでは血小板数に変化が無かったこと、タクロリムスが2週間前から開始されていたのでタクロリムスは中止とし、GC 療法は 20%減量し継続する方針となった。胆嚢癌については根治の可能性は低く、RA の症状を軽減することが患者の QOL 向上のために重要であると考えられ、生物学的製剤の使用を検討した。「関節リウマチ (RA) に対する TNF 阻害薬使用ガイドライン 2012 年改訂版」では TNF 阻害薬は悪性腫瘍の患者に対して投与禁忌とされているが、その中で ABT は慎重投与でありマウスでリンパ腫及び雌の乳腺腫瘍の発症率上昇が報告されているものの、海外臨床試験において悪性腫瘍の発現率がプラセボ群と差が認められなかったという報告がある⁴³⁻⁴⁶⁾。カンファレンスで情報を提示、提案し ABT の投与を行う方針となり、インフォームドコンセントにより患者の同意が得られた。X+1 年 1 月より ABT の投与が併用開始となった。ABT 投与開始 6 か月後の時点では、「手のこわばりは、さほど気にならない」と手指関節症状は寛解まで改善されていた (DAS28-CRP 2.17)。この時より、セ

レコキシブは疼痛時頓用服用となった。その後患者より手のこわばりについての訴えは聞かれずセレコキシブの増量は無かった。CT画像や腫瘍マーカー（CA19-9）で病態の評価をおこないながら X+3 年 1 月までがん化学療法（GC療法（20%減量）、GEM療法（20%減量）、ティーエスワン（以下 S-1）（S-1（テガフル、ギメラシル、オテラシルカリウム）[80mg/m²]）療法を継続することができた（Figure 2）。減量後は血小板減少症（Grade2~3）でコントロールする事ができた。当初懸念された発熱性好中球減少を始めとする感染症や間質性肺炎等の副作用は認められなかった。その後 Best supportive care となり X+3 年 4 月に永眠された。

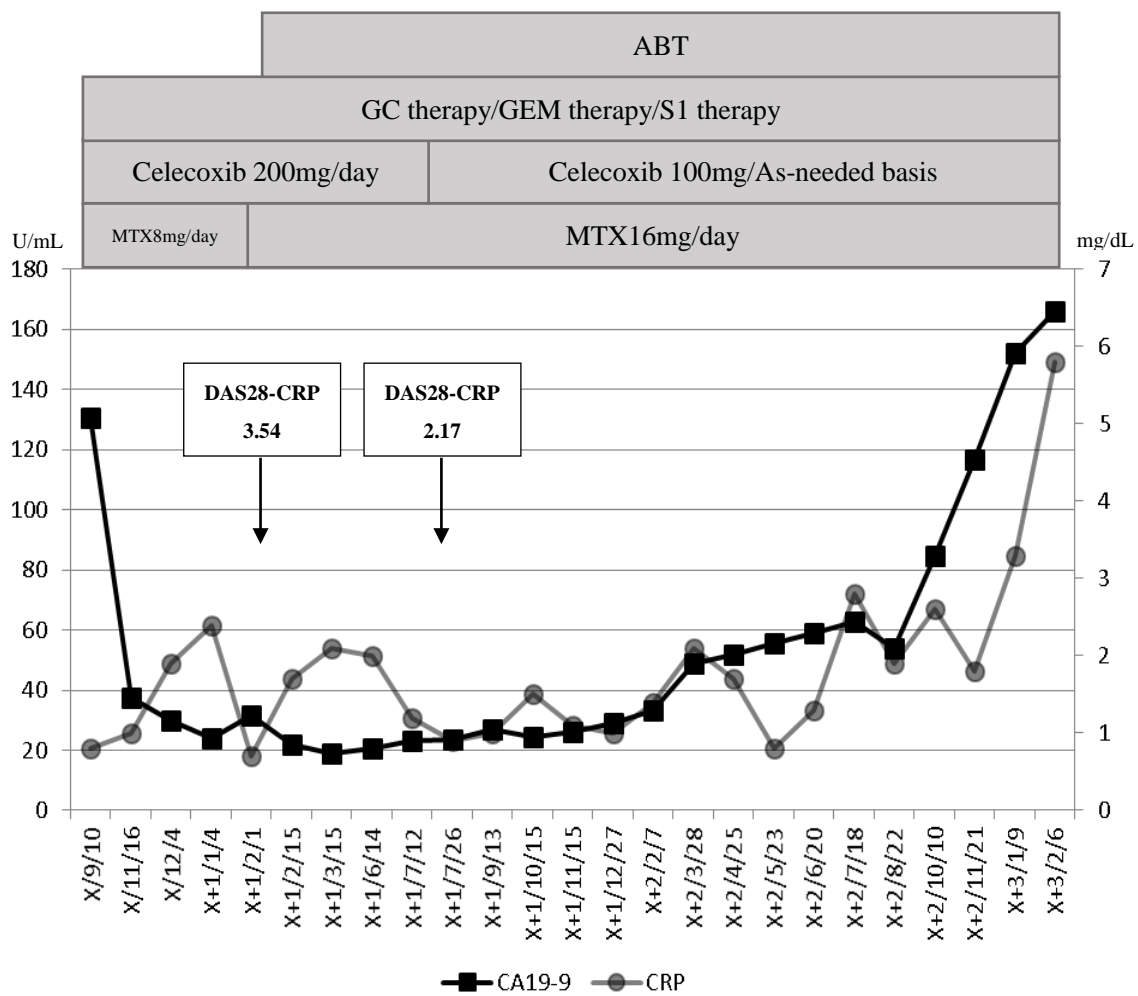


Figure 2 Trends in drug use and blood data

Tumor Markers, CA-19-9, C-reactive protein, CRP.

第4節 考察

胆嚢癌（Stage IVB）に対するがん化学療法を施行中に、コントロール困難な RA 患者の症状緩和の問題に直面した。本症例では ABT を併用投与することで手指関節症状が中疾患活動性から寛解まで改善する事ができた。その後も患者より手指関節症状の訴えは聞かれず、患者の QOL の向上に貢献できたと考える。一般的にがん化学療法の副作用として骨髄抑制がある。ABT は作用機序として T 細胞の活性化を抑制する⁴⁶⁾。これらを併用することは相乗効果により重篤な感染症を引き起こす可能性が考えられたが、Grade4 の好中球減少は無く発熱性好中球減少症も認められず、間質性肺炎も認められなかった。胆嚢癌では GC 療法による生存期間中央値は約 11 ヶ月と報告されているが^{47,48)}、本症例は 32 ヶ月間（ABT 併用 28 ヶ月）生存する事ができた。がん化学療法と ABT の併用療法を施行したが、がん病変のコントロールは比較的良好であったと考えられる。今後、同様の症例の蓄積が待たれるが、がん化学療法施行中のがん患者に ABT の併用療法がおこなえる可能性が示唆された。

第3章

重症がん患者に対する新規治療への薬剤師の関わりに関する研究 (症例報告2)

ニボルマブで治療した右心室転移を伴う手術不能胃癌症例

第1節 緒言

我が国では、がんに罹患する患者は増加し死亡数は最も多くなっている。しかし集学的治療により治療成績も向上している。胃癌領域のがん化学療法では支持療法の進歩により、多剤併用療法が考案され治療成績は向上している⁴⁹⁻⁵²⁾。さらに、殺細胞性抗腫瘍薬や分子標的薬とは異なる作用機序をもつ免疫チェックポイント阻害剤である NIVO が、胃癌の適応を追加し胃癌の治療成績は更に向上する事が予想される⁵³⁾。しかし、免疫チェックポイント阻害剤には irAE が起こることがある。irAE 対策に薬剤師は積極的に介入することが重要である⁵⁴⁾。胃癌の心臓転移の報告は非常に少ない^{55,56)}。今回、進行胃癌に対してがん化学療法を施行中の患者に右心室内転移が見つかり NIVO 投与により病巣のコントロールができ症状が改善できた症例を経験したので報告する。

第2節 症例

60歳代女性、20XX年7月に全身倦怠感と左頸部リンパ節腫大を主訴に当院内科へ紹介となった。高度貧血と腫瘍マーカーが高値であった。CT検査の結果、多発性左頸部リンパ節腫大、心拡大、胃壁肥厚（胃癌疑い）、胃周囲の多数リンパ節転移、傍大動脈から腸骨血管周囲多数リンパ節転移、及び肝S6転移を指摘された。また上部消化管内視鏡検査では、大彎から胃底部の前壁に伸びる2型病変が認められた。病変は、内視鏡生検により中程度に分化した管状腺癌として病理学的に診断された。以上より、手術不能進行胃癌 stageIV（左頸部リンパ節転移、胃周囲の多数リンパ節転移、傍腹部大動脈～腸骨動脈周囲リンパ節転移、肝転移（S6））と診断された（Figure 3）。

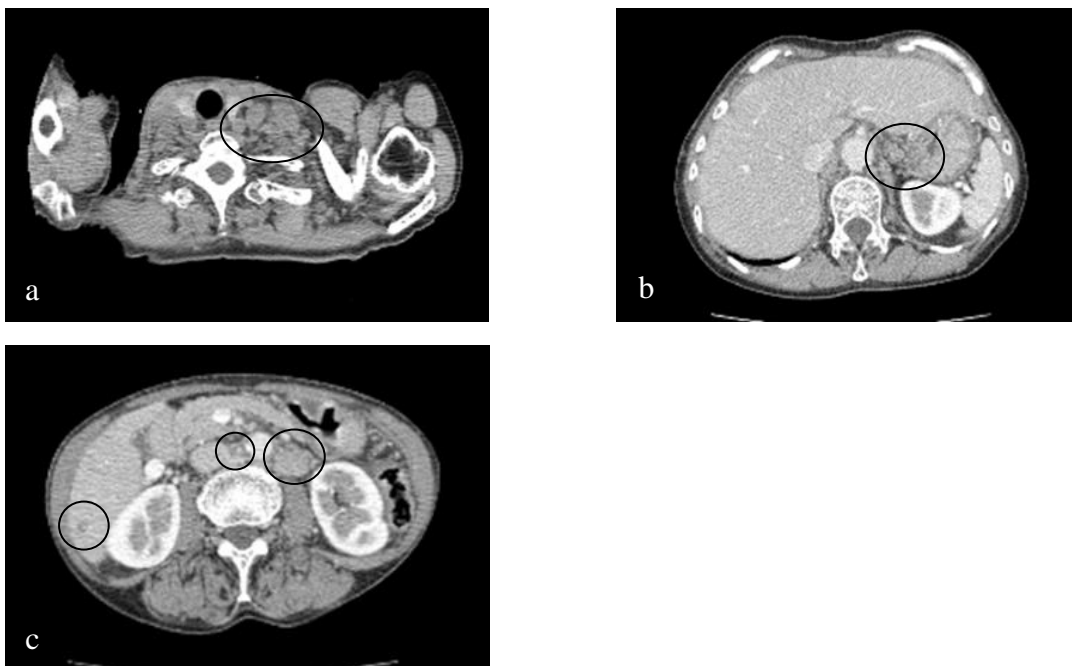


Figure 3 Computed tomography (CT) findings at diagnosis

- a. Left cervical lymph node metastasis.
- b. Multiple lymph node metastases around the stomach.
- c. Paraabdominal aorta-iliac periaarterial lymph node metastasis, liver metastasis (S6).

20XX年7月より胃癌に対してがん化学療法の SP (S-1 [80mg/m² 1-21 日間] + CDDP [60mg/m² 8 日目] 5 週サイクル) 療法を計 6 サイクル、ラムシルマブ (以下 RAM) + パクリタキセル (以下 PTX) (RAM [8mg/kg 1.15 日目] + PTX [80mg/m² 1.8.15 日目] 4 週サイクル) を計 10 サイクル、イリノテカン (以下 CPT-11) ([150mg/m² 1 日目] 2 週サイクル) を計 8 サイクル、SOX (S-1 [80mg/m² 1-14 日間] + オキサリプラチン (以下 L-OHP) ([100mg/m² on day 1] 3 週サイクル) 療法を 2 サイクル施行していた。20XX+1 年 3 月に腰痛を訴えられ、CT 検査の結果、腰椎 (L2) 圧迫骨折と診断された。圧迫骨折により Eastern Cooperative Oncology Group performance status (以下 PS) は 3~4 と低下しがん化学療法は中止となったが、リハビリやコルセット使用により PS0~1 まで改善した。本人のがん化学療法継続の希望がありユーエフティ ((テガフル、ウラシル)

[300mg/body 毎日服用]) 療法を開始し在宅療養を続けた。NIVO が胃癌に対して保険治療が認可され、患者・家族は NIVO 投与を希望された。投与前の CT 検査で、右心室内に径約 35mm の転移巣を認めたが症状は認められなかった。

20XX+2 年 10 月より NIVO (3mg/Kg) 投与が開始となった (NIVO 導入日を第 0 病日とする)。第 10 病日辺りから体動時の息苦しさが出現し、体幹や下腿の浮腫が著明になり体重は 39.5kg から 45.0kg まで増加した。多職種カンファレンスで主治医は NIVO による副作用も考えられるので投与の中止の提案があった。1 回の投与では十分に効果判定ができない可能性がある事、NIVO には頻度不明の心不全の報告はあるが、もともと右心室内転移があり投与中止により右心室内の転移巣が増大することも考えられたので投与継続を提案した⁵⁴⁾。協議の結果、利尿剤を使用しながら NIVO の投与は継続する事になった。フロセミド 20mg とスピロノラクトン 25mg の併用で第 40 病日には体重は 39.5kg まで減少し体動時

の息苦しきや浮腫は改善した。第 72 病日の CT 検査では、右心室内の転移は径約 20mm と縮小した (Figure 4)。

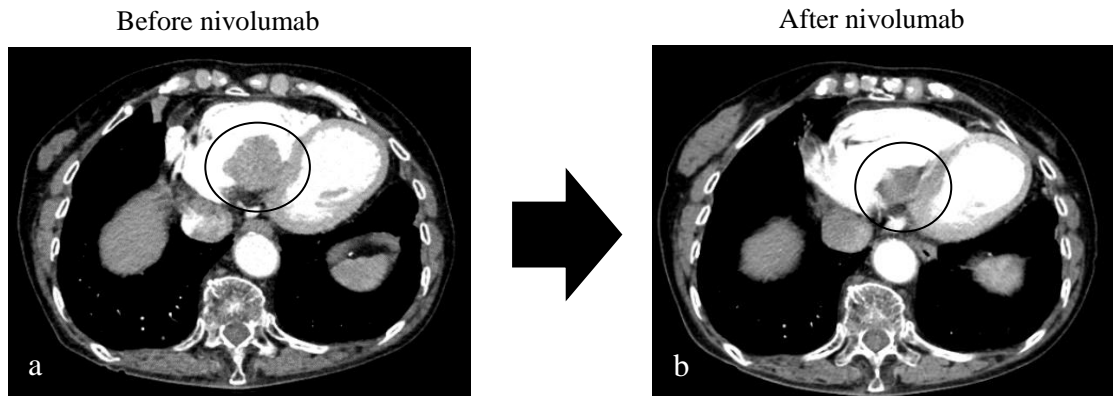


Figure 4 Clinical course following administration of nivolumab
Computed tomography (CT) findings of intraventricular metastasis.
a. Findings before administration of nivolumab.
b. Findings 72 days after the first dose of nivolumab.

その後、20XX+2年6月の第254病日に、Grade1-2の下痢が認められた。NIVOの適正使用ガイドを参考にPSL20mg/dayが開始となった。薬剤師が服薬指導をおこない下痢の増悪や血便等の症状の悪化や発現があれば電話連絡を入れるよう指導した。第261病日の下痢症状はGrade0-1へ改善できた。

PSLを1ヶ月かけて減量することになり減量方法について指導をおこなった。第282病日で投与終了となった。第296病日からNIVO投与を再開し計23回投与を継続した。右心室転移巣は部分奏効であるが、他病巣（特に肺転移巣）が進行したためSOX療法へ変更となり現在も化学療法は継続されている (Figure 5)。

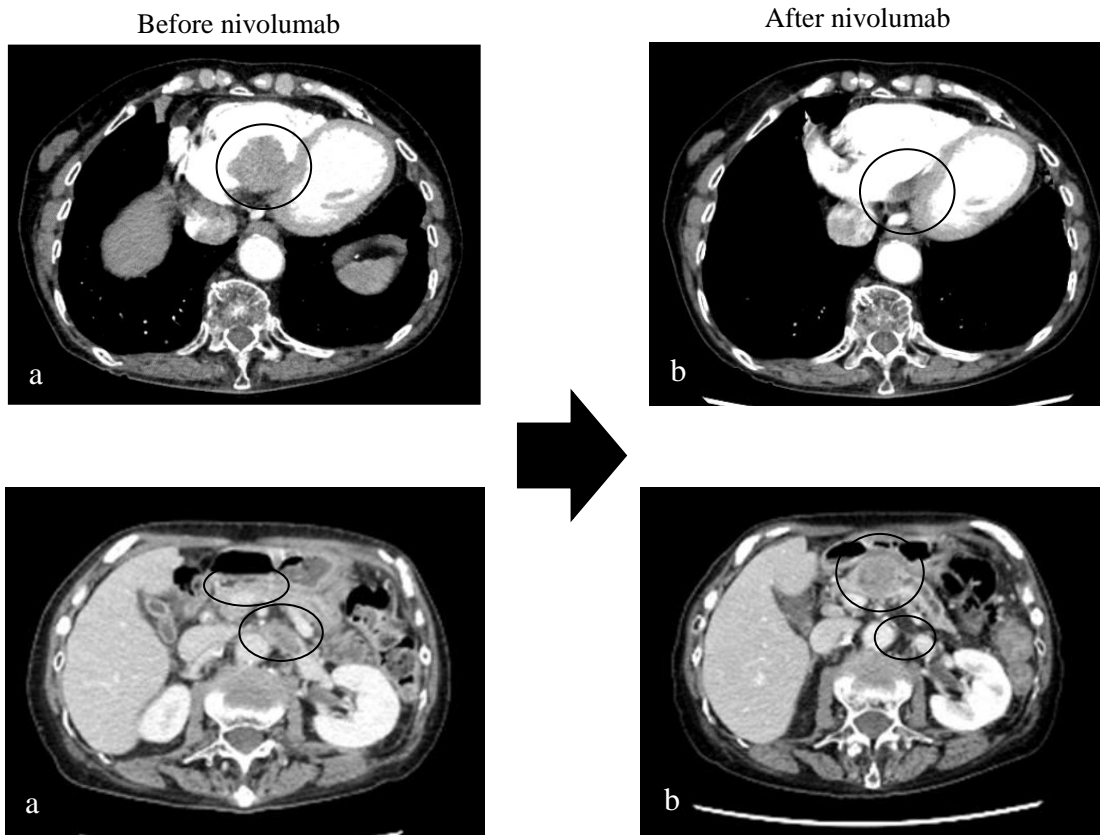


Figure 5 Clinical course following the administration of nivolumab

Computed tomography (CT) findings of intraventricular metastasis and pancreas metastasis.

a. Findings before administration of nivolumab.

b. Findings 372 days after the first dose of nivolumab.

第3節 考察

進行胃癌右心室転移の患者へNIVO投与により効果を認めた症例を経験した。治療の進歩により癌と共存する時間も増える。これまでに経験しなかった臓器への転移が認められる事が増える可能性も考えられる。本症例は、NIVO開始時は無症状であったが右心室転移巣が急速に増悪し全身浮腫が認められたがNIVO投与を継続することにより右心室転移巣をコントロールでき浮腫は改善できた。irAEが出現した場合ステロイド投与が選択されることが多い。ステロイド投与は作用機序から免疫チェックポイント阻害剤の治療効果減弱が懸念される。irAEが発症した際にステロイドの投与の有無で臨床効果に差は無いという報告もある⁵⁷⁾。irAE発現時は早期にステロイド投与を開始することが大切である。今回の症例も早期の段階でステロイド投与を開始し、薬剤師が積極的に介入することで重症化せずにNIVO投与を再開することができたと考える⁵⁴⁾。薬剤師は薬剤の特徴を理解し、医師や他の医療従事者、また患者・家族へ情報提供することは極めて重要である。

第4節 結語

薬剤師が積極的に介入することでirAEを重症化させずにNIVO投与が継続できQOLを向上することができた。今後も、がん患者の増加が予想される。したがって患者個々に合った治療を施行するためにはチーム医療は不可欠と考えられる。チーム医療を通し薬剤師は他の多職種と密な連携をしていくことが必要であると考えられた。

第4章

在宅医療におけるオピオイド適正使用に対する薬剤師の関わりに関する研究（1）

終末期在宅訪問がん患者に対するオピオイド投与の現状と問題点

第1節 緒言

2007年4月施行のがん対策基本法の第16条では、「がん患者の状況に応じて疼痛等の緩和を目的とする医療が早期から適切に行なわれるようにすること、居宅においてがん患者に対しがん医療を提供するための連携協力体制を確保すること」が医療従事者に求められている。終末期がん患者の中には病院やホスピス等から、住みなれた自宅で最期を迎える事を希望する事例が増加している⁵⁸⁾。また同時に、診断群分類包括評価を導入する病院が増加することで、在院日数の短縮化が進み、その結果として在宅医療へ移行できる治療環境を整備することが求められている。特に終末期がん患者において、良好な疼痛コントロールを維持したまま入院から在宅へ医療提供の場を移行させることは、QOLやADLの維持に重要である。中でもオピオイドは、多くの終末期がん患者に投与されており、薬剤師の積極的な介入が必須であると考えられる。しかし、終末期在宅訪問がん患者のオピオイド使用に関して、どのような問題が生じているのかを調査し、薬剤師がその問題点を解決するためどう関与すべきなのかを明らかにした報告は極めて少ない。飯山赤十字病院（以下当院）では、訪問看護ステーションが併設されており、原則全ての在宅訪問患者へ薬剤師が在宅訪問薬剤

管理指導を実施している。そこで、終末期在宅訪問がん患者に対するオピオイド投与時の問題点を明らかにし、薬剤師による在宅訪問薬剤管理指導を改善することを目的に、オピオイド使用時のコンプライアンス、オピオイドスイッチングなどについて調査研究を実施した。その結果、在宅治療移行後も良好な疼痛コントロールを維持するためには、在宅治療を視野に入院時から病院薬剤師が介護者にとって扱いやすい薬剤の選択を主治医に提案することの重要性が明らかとなったので、以下に報告する。

第2節 方法

2007年1月～2009年6月までの30ヶ月間に当院からオピオイドが処方され死亡した在宅訪問がん患者と入院がん患者を対象とした。対象患者については、年齢、主介護者（在宅訪問がん患者のみ）の年齢、がん種、在宅日数、オピオイドスイッチングの理由と変更内容、看護記録に基づくオピオイドスイッチング前後での痛みのスケールについて調査をおこなった。終末期がん患者の多くは、オピオイドが最期まで投与されている。そこで、終末期がん患者の治療を専門におこなっていない訪問看護ステーションでも、薬剤師が関与することで入院がん患者と同程度のオピオイドを安全に使用することが可能であるのかを明らかにするために、在宅訪問がん患者と入院がん患者との間で死亡時のオピオイド使用量についても比較をおこなった。

なお、痛みのスケール変化は、高齢患者が多いことを考慮して、より簡便なフェイス・スケール法を使用することにした⁵⁹⁾。また、死亡時のオピオイド使用量は以下の原則に従い、モルヒネの内服量に換算して比較した。①経口モルヒネの生物学的利用率は20～30%、経口オキシコドンの生物学的利用率は60～90%とされている。そこで、経口モルヒネ：経口オキシコドン=3：2の換算とする^{60,61)}。②経口モルヒネと経皮吸収フェンタニルは、同効の鎮痛効果を期待した場合70：1の換算とする⁶²⁾。③オピオイドの種類に関係なく静脈内持続投与と持続皮下投与では、同等の効果が期待できるとされている。そこで、静脈内持続投与と持続皮下投与は同力価として換算する^{63,64)}。④モルヒネ製剤は、生物学的利用率を加味した上で内服薬：坐薬：注射剤=3：2：1の換算とする^{63,64)}。⑤経皮吸収フェンタニル4.2mg1日あたりの吸収は0.6mgとなりフェン

タニル注射 0.6mg に相当するため、1 : 1 の同一力価とする。⑥経皮吸収フェンタニルであるデュロテップ®パッチ 2.5mg とデュロテップ®MT パッチ 4.2mg は、放出速度や薬物動態が同等のため、1 : 1 の同一力価とする^{65,66}（以上の換算方法を Table 7 にまとめた）。

Table 7 Opioid Dose Conversions

Oral Morphine: Oral Oxycodone	3:2
Oral Morphine:Transdermal Fentanyl	70:1
Oral Morphine: Morphine Injection	3:1
Oral Morphine: Morphine Suppository	3:2
Transdermal Fentanyl: Fentanyl Injection	1:1

1. The bioavailability of oral morphine is 20 to 30%, and the bioavailability of oral oxycodone is 60 to 90%.
2. Oral morphine and transdermally absorbed fentanyl are 70: 1 conversion if the same analgesic effect is expected.
3. Morphine preparations are calculated based on the bioavailability by taking oral medicine: suppository: injection = 3: 2: 1
4. Percutaneous absorption of fentanyl 4.2 mg The absorption per day is 0.6 mg, which is equivalent to 0.6 mg of fentanyl injection.
5. Percutaneous absorption fentanyl 4.2 mg The absorption per day is 0.6 mg, which is equivalent to 0.6 mg fentanyl injection.

統計処理

検定は Wilcoxon *t*-test、Mann-Whitney *U*-test、chi square test を用いた。年齢は平均年齢（最年少－最高齢）、他の数値については平均値±標準偏差で表記し、有意水準 $p < 0.05$ を有意差ありと定義した。

倫理的配慮

本研究の実施にあたっては、飯山赤十字病院に常勤する医師、薬剤師、看護師、外部学識経験者など 9 名より構成される生命倫理委員会の承認を得た。

第3節 結果

在宅訪問がん患者でオピオイドを投与されていた患者は21症例であった。このうちの3症例は、最期を在宅で迎えられずに再入院し病院で死亡したことから、死亡時のオピオイド使用量を在宅訪問がん患者と入院がん患者とで直接比較することができないため除外した。18症例（男性13症例/女性5症例）の年齢は75.4（48-93）歳であった。一方、入院がん患者69症例（男性44症例/女性25症例）の年齢は73.8（43-94）歳であった。在宅訪問がん患者と入院がん患者との間で男女比（ $p = 0.694$ ）、年齢（ $p = 0.756$ ）に有意な差は認められなかった。がん種は、在宅訪問がん患者では多発性骨髄腫1症例、肺癌1症例、胃癌2症例、結腸直腸癌8症例、膵癌4症例、胆道系癌1症例、卵巣癌1症例であった。入院がん患者では、肺癌8症例、胃癌17症例、結腸直腸癌9症例、膵癌6症例、胆道系癌7症例、食道癌6症例、その他16症例であった。死亡時のオピオイド使用量は内服モルヒネ換算で、在宅訪問がん患者 94.7 ± 80.9 mg、入院がん患者 114.9 ± 172.7 mg と2群間に有意な差を認めなかった（ $p = 0.573$ ）（Table 8）。

Table 8 Patient backgrounds

	Patients treated at home	Inpatients
Number of patients (male/female)	18 (13/5)	69 (44/25)
Age	75.4 (48-93) years	73.8 (43-94) years
Equivalent oral morphine (mg)	94.7±80.9	114.9±172.7
Primary disease	Multiple myeloma in 1 patient Lung cancer in 1 patient Gastric cancer in 2 patients Colorectal cancer in 8 patients Pancreatic cancer in 4 patients Biliary tract carcinoma in 1 patient Ovarian cancer in 1 patient	Lung cancer in 8 patients Esophageal cancer in 6 patients Gastric cancer in 17 patients Colorectal cancer in 9 patients Pancreatic cancer in 6 patients Biliary tract carcinoma in 7 patients Hepatocellular carcinoma in 2 patients Cervical cancer in 2 patients Breast cancer in 2 patients Prostate cancer in 2 patients Others cancer in 8 patients

Mean±standard deviation

Mann-Whitney *U*-test, chi square test. (N.S.) .

オピオイドスイッチングは、在宅訪問がん患者で 6 症例、入院がん患者で 35 症例におこなわれていた。オピオイドスイッチングの理由として、在宅訪問がん患者では、内服困難 1 症例、定期的与薬ができない 5 症例、入院がん患者では、内服困難 22 症例、痛みの増強 8 症例、副作用の発現 5 症例であり、在宅訪問がん患者と入院がん患者の間でオピオイドローテーションの理由に有意な差が認められた ($p < 0.001$) (Table 9)。

Table 9 Reasons for opioid switching

Reason	Patients treated at home	Inpatients
Became unable to orally ingest	1	22
Increased pain	0	8
Adverse effect	0	5
It's impossible to give medicines regularly for caretakers	5	0

chi square test. ($p < 0.001$).

在宅訪問がん患者のオピオイドスイッチングは、全て内服薬から貼付剤への変更であった。在宅訪問がん患者のオピオイドスイッチング前後での痛みスケールは有意に改善しており、疼痛コントロールは良好であった ($p = 0.022$)

(Table 10)。

Table 10 Patients treated at home Opioid types before and after opioid switching and variation in pain scale

	Opioid type		Pain scale	
	Before opioid switching	After opioid switching	Before opioid switching	After opioid switching
Patient 1	Oral oxycodone	Transdermal Fentanyl	1	0
Patient 2	Oral morphine	Transdermal Fentanyl	5	1
Patient 3	Oral oxycodone	Transdermal Fentanyl	4	1
Patient 4	Oral oxycodone	Transdermal Fentanyl	3	2
Patient 5	Oral oxycodone	Transdermal Fentanyl	0	0
Patient 6	Oral oxycodone	Transdermal Fentanyl	2	0

Wilcoxon *t*-test. ($p = 0.022$).

同様に、入院がん患者においてもオピオイドスイッチング前後での痛みスケールは有意に改善しており、疼痛コントロールは良好であった ($p = 0.037$) (Table11)。

Table 11 Patients treated at hospital variation in pain scale before and after opioid switching

	Pain scale			Pain scale			Pain scale	
	Before opioid switching	After opioid switching		Before opioid switching	After opioid switching		Before opioid switching	After opioid switching
Patient 1	3	3	Patient 13	3	3	Patient 25	4	4
Patient 2	0	0	Patient 14	1	1	Patient 26	2	4
Patient 3	0	0	Patient 15	0	0	Patient 27	2	3
Patient 4	0	0	Patient 16	3	1	Patient28	3	1
Patient 5	0	0	Patient 17	3	1	Patient 29	4	2
Patient 6	1	3	Patient 18	3	4	Patient 30	4	2
Patient 7	4	2	Patient 19	3	4	Patient 31	3	2
Patient 8	4	2	Patient 20	0	0	Patient 32	4	2
Patient 9	3	3	Patient 21	3	1	Patient 33	3	3
Patient 10	1	1	Patient 22	2	1	Patient 34	3	3
Patient 11	1	1	Patient 23	2	1	Patient 35	2	2
Patient 12	4	3	Patient 24	2	2			

Wilcoxon *t*-test. ($p = 0.037$).

薬剤指導をおこなっている在宅訪問がん患者の主介護者の年齢は、58.2 (32-77) 歳であった。家族構成は、介護者が同居していない独居患者 3 症例、介護者が高齢者の患者 7 症例、日中独居の患者 3 症例、その他 5 症例と、約半数の症例が独居高齢者、患者、介護者共に高齢であることが判明した。在宅訪問がん患者が在宅で過ごした平均日数は、 37.6 ± 11.4 日であった。

第4節 考察

今回の調査研究より、在宅訪問がん患者では定期的与薬ができないために疼痛コントロールが悪化したが、入院がん患者では内服困難が、それぞれ主な理由となり、オピオイドスイッチングがおこなわれていたことが明らかとなった。痛みが増悪した在宅訪問がん患者では、眠っていたので後で飲ませようと思い忘れてしまった、多忙のため服用させるのを忘れてしまったなど、介護者側に問題のある事例が認められた。現在入院がん患者に対しては、薬剤師も薬剤管理指導や緩和ケアチームのメンバーとして関与している。レスキューが不十分で疼痛コントロール不良な患者に対して1日に複数回の患者訪問をおこなうことで除痛ができた症例、配薬されても服用を忘れていた患者に看護師と協力して服用時間に患者訪問し確実に服用させることで除痛ができた症例、剤形変更が必要と思われる患者やオピオイドの副作用対策が不十分な患者には医師へ処方変更を依頼した症例など、薬剤師は医師、看護師、他のスタッフと共にチーム医療を通じ疼痛管理に関与している。そのため、入院がん患者では医療従事者の頻回に及ぶ介入によりコンプライアンスが維持されることで、疼痛コントロールが良好に維持したのに対し、在宅訪問がん患者では、医療従事者の訪問回数、時間帯にも制限があるため、介護者側の様々な事情により定期的与薬ができずに疼痛コントロールの悪化が認められる症例の存在が明らかとなった。在宅訪問がん患者のオピオイドスイッチングでは、内服薬が全て貼付剤へ変更されていた。この結果は、貼付剤が内服薬に比べ患者や介護者の日常生活へ支障を来たさなかったり、介護者への負担が少なかったりするという報告と一致しているものと考えられる⁶⁷⁾。

当院が位置する長野県北部の保健医療圏（第二次医療圏）は、65歳以上の人口割合が29.0%であり、長野県全体の同値26.2%を上回る高齢者の多い地域である（2009年10月現在）⁶⁸⁾。このような地域では、いわゆる老老介護や、独居患者も多く、介護者が毎日訪問できないケースのあることも判明した。従って、貼付剤は3日に1度の交換でも薬効が維持されることから、高齢者が多い本地域では有効性の高い薬剤であると考えられる。しかし、貼付剤の使用に対してFood and Drug Administration（以下U.S.FDA）は、的確な指導や管理に配慮し、投与量の設定には患者ごとの個別対応が必要であると提言している⁶⁹⁾。そこで、当院在宅訪問薬剤師も貼付剤の使用にあたっては、カレンダーに貼付剤を貼り替える日時を記入し間違いを減らす工夫をしたり、患者や家族に対して電話で貼付を確認した。更に、他の訪問看護スタッフが訪問する際には、貼付剤の貼り替えの有無や貼付状況を確認しその結果を担当薬剤師に報告するよう依頼するなど、患者の生活環境に応じた個別対応に努めた。このような介入の結果、在宅訪問がん患者と入院がん患者の間でオピオイド使用量に差が認められず、入院がん患者と同様に十分量のオピオイドが安全に在宅訪問がん患者にも投与されていたものと考えられた。今回の調査研究では、在宅訪問がん患者が在宅で過ごす日数は平均約5週間と短い期間であった。しかし、この間にオピオイドが安全に投与されることにより、在宅で患者が平穏な時間を過ごせることの意義は大きい。薬剤師は服薬アドヒアランスを良好に維持できるよう常に考え、患者に介入していかなければならない^{70,71)}。当地域では、訪問看護ステーションが介入する患者は高齢者が多く、理解力不足や自立度が低下していることが少なくない。当院は診断群分類包括評価導入病院であり在院日数も限られている。退院後の在宅で過ごされる日数も約5週間と短い中で、患者本人の服薬ア

ドヒアランスを良好に維持する介入が困難な症例もあり、そのような症例には主介護者が重要になると考えられる。従って今後は、退院後にオピオイドスイッチングをすることによって、患者や介護者に新たな負担を強いることを最小限にするよう、病院薬剤師は入院中から患者が在宅訪問に移行することも念頭に、家族背景などを加味した投薬支援準備が必要である。主介護者と面会するなどし、どのような薬剤がその家族にとって扱い易く負担にならないかを考慮することで、十分な疼痛コントロールが発揮できる薬剤の選択を主治医に提案することが重要である。当院では訪問看護スタッフと情報を共有し介入をしてきたが、家族の費用負担の関係もあり訪問回数にも限界がある。そこで薬剤師が主体となり、地域のデイサービススタッフやヘルパーを対象に在宅訪問がん患者への服薬支援に関連した講演会を開催し、地域連携を充実させる取り組みも必要であると考えます。

今後、在宅訪問薬剤管理指導に従事する薬剤師は、終末期がん患者が苦痛なく療養生活を送れるよう、オピオイドの使用環境に配慮しなければならない。

第5章

在宅医療におけるオピオイド適正使用に対する薬剤師の関わりに関する研究（2）

在宅療養介護従事者のオピオイド与薬介助の現状と問題点

第1節 緒言

がん対策基本法では、「がん患者の状況に応じて疼痛等の緩和を目的とする医療が早期から適切に行なわれるようにすること、居宅においてがん患者に対しがん医療を提供するための連携協力体制を確保すること」が求められている。厚生労働省による「終末期医療に関する調査」では、終末期における療養の場所として、6割以上の国民が「自宅で療養したい」と回答している⁵⁸⁾。オピオイドを使用しているがん患者が在宅で療養するためには、オピオイドを適切に使用し症状を緩和することでQOLやADLを維持することが必須である。わが国では高齢化が進み、2030年には65歳以上の人口割合が3割を超えると予想されている⁷²⁾。しかし、当院が位置する長野県北部の保健医療圏（第二次医療圏）では、65歳以上の人口割合が30.7%とすでに3割を超えており、長野県全体の同値28.0%を上回る高齢者の多い地域である（2013年4月現在）⁶⁸⁾。このような地域では、いわゆる老老介護患者や独居患者が多く、介護従事者の関与は重要である⁷³⁾。先の「終末期医療に関する調査」における、介護従事者を対象とした調査において、終末期医療における重点課題は「痛みなどの緩和方法の徹底と追求」であるとされている⁵⁸⁾。良好な疼痛管理を継続するためには、オピオ

イド薬剤の定期的な服用、貼付、適切なレスキュー薬の使用が重要であり、オピオイド薬剤の特性を知らなければ重篤な副作用を起こす事が考えられる⁷⁴⁻⁷⁶⁾。しかし薬剤師をはじめとした医療従事者が毎日在宅患者を訪問する事は難しく、介護従事者の関与は必須であると考え。一方、がん患者に使用されるオピオイドの剤形や種類が多種多様化する中、在宅療養にかかわる介護従事者が、オピオイドの特性や薬効を理解した上で与薬介助へ関与しているのかを明らかにした報告は極めて少ない。そこで、長野県北部の保健医療圏(第二次医療圏)において在宅訪問をおこなっている施設に勤務する介護従事者を対象に、オピオイドが安全かつ適切に使用されることを目的としたアンケートによる調査研究をおこなったのでその結果を報告する。

第2節 方法

2010年12月に長野県北部の保健医療圏(第二次医療圏)において在宅訪問をおこなっている施設に勤務する介護従事者(看護師、介護福祉士、ヘルパー)を対象としアンケート調査をおこなった。アンケートは各施設に手渡しで配付し、個人が特定されない方法で直接回収した。本アンケート調査の実施にあたっては、回答者に対し書面による説明と同意を得た。アンケートは経験年数、オピオイドの与薬介助経験の有無、オピオイド関連講習会への参加状況などで計11項目より構成した。

統計処理

検定はchi square testを用いた。有意水準 $p < 0.05$ を有意差ありと定義した。また無回答の項目については数値に入れず検定対象より除外した。

倫理的配慮

本研究の実施にあたっては、飯山赤十字病院に常勤する医師、薬剤師、看護師、外部学識経験者など9名より構成される生命倫理委員会の承認を得た。

第3節 結果

15施設、計168名（看護師37名、介護士49名、ヘルパー82名）から回答が得られた。179名に配布したが、回収率は93.9%（168名/179名）であった。介護従事者としての経験年数の項目については163名の方から回答が得られ、5年未満の職員が半数以上の52.8%（86名/163名）を占めていた（Figure 6）。

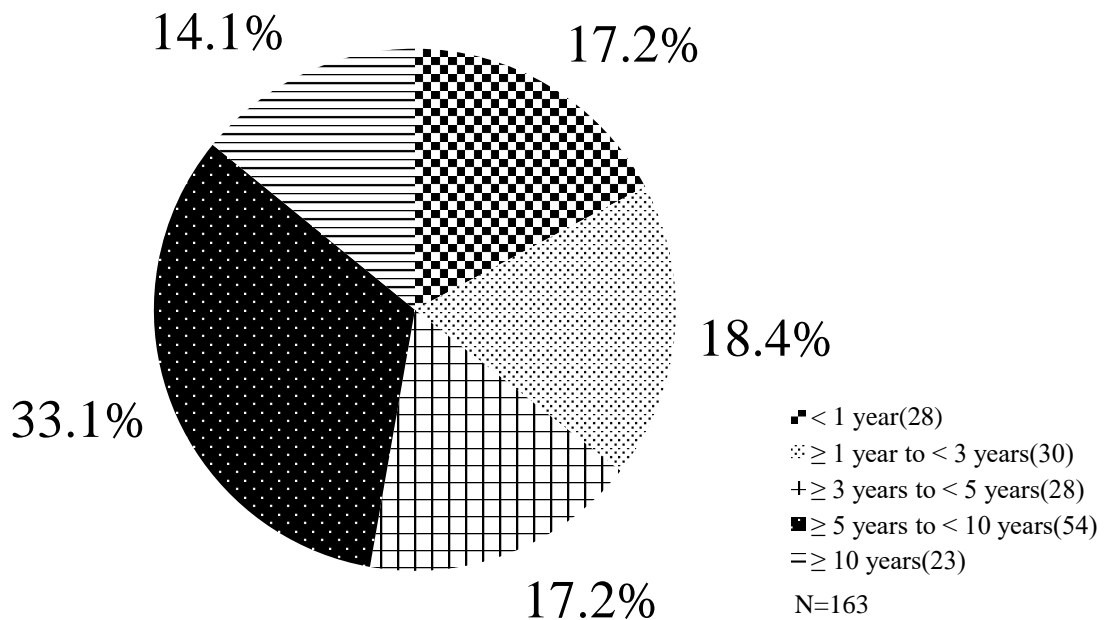


Figure 6 Years of caregiving experience

52.8% of caregivers had less than 5 years of experience.

与薬介助の項目については168名の方から回答が得られ、96.4%（162名/168名）と多くの介護従事者が経験していた。与薬介助の経験があると回答された162名のうち24.7%（40名/162名）がオピオイドの与薬介助をしていた（Table 12）。

Table 12 Details of assistance

	Total No. (%)	Assistance No. (%)	Assistance for opioid use No. (%)
Nurses	37 (22.0)	37 (100.0)	27 (56.8)
Certified care workers	49 (29.2)	49 (100.0)	8 (16.3)
Helpers	82 (48.8)	76 (92.7)	5 (6.6)
Total	168 (100.0)	162 (96.4)	40 (24.7)

オピオイドの与薬介助の内訳（複数回答）は、定期内服薬の介助 22 名、レスキュー薬の介助 26 名、貼付薬の介助 28 名、坐薬の挿入 22 名、注射薬の交換 10 名であった（Table 13）。

Table 13 Details of assistance for opioid use (multiple answers allowed)

	Nurses (Total 27) No. (%)	Certified care workers (Total 8) No. (%)	Helpers (Total 5) No. (%)
Assistance to use drugs taken regularly	18 (66.7)	3 (37.5)	1 (20.0)
Assistance to use emergency drugs	20 (74.1)	5 (62.5)	1 (20.0)
Assistance to use adhesive skin patches	19 (70.4)	5 (62.5)	4 (80.0)
Assistance to use suppositories	16 (59.3)	4 (50.0)	2 (40.0)
Assistance to administer injections	10 (37.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

そこで、介護従事者としての経験年数と、オピオイドの与薬介助経験の有無との関連性について検討したところ有意な差は認められず、経験年数が少ない介護従事者であってもオピオイドの与薬介助を行っていることが明らかとなった（Table 14）。

Table 14 Presence or absence of experience of assisting with opioid use by years of caregiving experience

Years of caregiving experience	Presence or absence of experience of assisting with opioid use	
	Present	Absent
< 1 year	5	22
≥ 1 year to < 3 years	4	25
≥ 3 years to < 5 years	8	18
≥ 5 years to < 10 years	15	37
≥ 10 years	8	20

chi square test. ($p = 0.458$).

さらに、オピオイドの与薬介助経験を有する介護従事者の職種別経験年数を比較したところ、看護師以外の職種でも経験年数1年未満の方が与薬介助に携わっていた (Table 15)。

Table 15 Years of caregiving experience according to the type of profession among those assisting with opioid use

	Nurses (Total 27)	Certified care workers (Total 8)	Helpers (Total 5)
	No. (%)	No. (%)	No. (%)
< 1 year	4 (14.8)	1 (12.5)	0 (0.0)
≥ 1 year to < 3 years	4 (14.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
≥ 3 years to < 5 years	5 (18.5)	2 (25.0)	1 (20.0)
≥ 5 years to < 10 years	8 (29.6)	3 (37.5)	4 (80.0)
≥ 10 years	6 (22.2)	2 (25.0)	0 (0.0)

一方、オピオイドを含め、患者が服用している薬剤の薬効に関する理解の程度についての項目では152名の方から回答が得られ、効能を知っている28.9% (44名/152名)、知らないものもある69.1% (105名/152名)、効能までは知らない2.0% (3名/152名)であった。そこで、オピオイド与薬介助経験の有無が

オピオイドに対する印象に影響を与えているかどうかを解析した。その結果、いずれの職種においても、オピオイド与薬介助経験の有無がオピオイドに対する印象に影響を及ぼしてはいなかった (Table 16)。

Table 16 Impressions of opioids

Presence or absence of experience of assisting with opioid use		Present			Absent		
		Agree/Disagree			Agree/Disagree		
Items	Profession	Nurses	Certified care workers	Helpers	Nurses	Certified care workers	Helpers
	I can use opioids with ease.		9/13	3/5	1/2	1/7	5/27
I use opioids when there is no other choice.		7/16	3/5	3/0	5/4	24/8	51/20
Opioids cause hallucinations.		14/10	5/2	1/2	7/2	27/5	44/24
Opioids cause addiction.		5/19	0/8	1/2	1/8	14/18	22/47
The use of opioids should be avoided whenever possible.		3/20	2/6	1/2	2/6	18/14	47/23
The patient's physical condition becomes weaker when opioids are used.		4/18	3/5	1/2	3/5	19/4	32/36

chi square test. No significant difference between the type of profession.

オピオイドの講習会への参加に対しては 153 名の方から回答が得られ、23.5% (36 名/153 名) の介護従事者が参加したいと回答したが、当院と定期的にカンファレンスを開催している 7 施設とカンファレンスを開催していない 8 施設とを比較すると、定期的にカンファレンスを開催している施設に勤務している介護従事者の方が有意にオピオイド講習会への参加に積極的であった ($p = 0.021$) (Table 17)。

Table 17 Attendance at seminars on opioids

	Willing to attend	Unwilling to attend
Conferences are held regularly	22	46
Conferences are not held regularly	14	71

chi square test. N = 153. ($p = 0.021$).

そこで各職種間で、定期的にカンファレンスを実施しているか実施していないかによって、オピオイドに対する印象に違いがあるかどうかを比較した。その結果、定期的にカンファレンスを開催していない施設の看護師の方が、「オピオイドを使用すると早く弱ってしまう (はい)」とする回答が有意に多かった ($p = 0.003$)。同様に、定期的にカンファレンスを開催していない施設のヘルパーの方が、「安心してつかえる (いいえ)」、「麻薬中毒になる (はい)」とする回答が有意に多かった ($p = 0.048$)。また有意な差はないものの、定期的にカンファレンスを開催していない施設では、定期的にカンファレンスを実施している施設と比較して、「最後の段階で使用する (はい)」と回答した看護師の割合が 2.3 倍、「麻薬中毒になる (はい)」と回答した介護福祉士の割合が 1.3 倍多かった (Table 18)。

Table 18 Presence or absence of regular conferences involving and their impressions of opioids

Presence or absence of regular conferences		Present			Absent			P-value
		Agree/Disagree			Agree/Disagree			
Items	Profession	Nurses	Certified care workers	Helpers	Nurses	Certified care workers	Helpers	
	I can use opioids with ease.		8/11	3/10	17/18	3/9	6/22	
I use opioids when there is no other choice.		4/8	7/5	28/8	15/5	21/8	26/12	
Opioids cause hallucinations.		10/11	8/4	20/14	8/4	24/4	25/12	
Opioids cause addiction.		1/18	1/11	6/28	5/15	13/15	17/21	* *
The use of opioids should be avoided whenever possible.		1/18	4/8	20/15	4/9	16/12	28/10	
The patient's physical condition becomes weaker when opioids are used.		1/17	8/5	15/20	6/7	14/14	18/19	*

Nurses p -value ($*p = 0.003$) . Helpers p -value ($**p = 0.048$) .

chi square test.

第4節 考察

高齢者の多い当地域では、在宅療養にかかわる介護従事者の多くが与薬介助を経験し、その中でオピオイドの与薬介助は、看護師だけでなく介護福祉士、ヘルパーも経験していることが明らかとなった。在宅医療に関わる介護従事者の経験年数は5年未満の者が過半数を占め、オピオイドの与薬介助については職種や経験年数とは関係なく、経験年数の浅い介護従事者もオピオイドを含めた薬剤の与薬介助をおこなっていた。介護福祉士やヘルパーの資格取得では、薬学的知識は必ずしも必須ではないことから、経験不足に加え、薬効を十分理解しないままオピオイドの与薬介助がおこなわれている可能性が示唆された。オピオイド投与については、Patient Controlled Analgesia ポンプのフリーフローによる過量投与や貼付剤での過量投与の報告があり、患者の病状にあわせた介入が重要である^{77,78)}。また、貼付剤の使用に対してU.S.FDAは、的確な指導や管理に配慮し、投与量の設定には患者ごとの個別対応が必要であると提言している⁶⁹⁾。しかし、オピオイドが投与されている患者全例に対して薬剤師が与薬介助へ介入することは難しく、在宅療養に関わる介護従事者の協力が必要である。したがって、在宅医療でオピオイドを含む与薬介助に関わる介護従事者の知識向上が、安全かつ有効な薬物治療を行う上では必須事項であると考えられる。当院では介護従事者との定期的なカンファレンスの中で、担当薬剤師がオピオイドに関する情報を、介護従事者に対して積極的に提供している⁷³⁾。貼付剤の貼付場所やレスキュー使用のタイミングなど、担当している患者ごとに指導することで介護従事者は安心して与薬介助ができ、オピオイドに対する正しい知識を習得し、その必要性が理解できたのではないかと考えられる。またオピオイドの正

しい知識を習得することで、オピオイドの講習会へ参加し、レベルアップをはかりたいと望む介護従事者が増えたのではないかと推測される。在宅療養に関わる介護従事者は、講習会等に参加することで知識が向上し参加後のリピーター率が高いと言う報告があることから⁷⁹⁾、定期的な関わりを持ち講習会への参加を促すことで受講率が改善し、オピオイドの正しい知識を持った介護従事者が増えることも期待できる。当院では地域活動として、5名以上の団体、グループを対象に各種講演会を開催している。また本地域の緩和薬物療法認定薬剤師が中心となり研究会を立ち上げ、医療従事者に対する啓発活動も行っている。このような活動を通して薬剤師は、介護施設における介護従事者のオピオイドに対する正確な知識の普及に努めている。以上より、オピオイドを安全かつ適切に使用するためには、在宅療養にかかわる介護従事者にオピオイドに対する正しい知識を習得させることが必要不可欠と考えられ、薬剤師が果たすべき役割が重要と考える。

第6章

在宅医療でのポリファーマシー解消への薬剤師の関与と再入院との関連に関する研究

在宅患者のための薬剤数に対する病院薬剤師の介入効果：後ろ向き観察試験

第1節 緒言

各種疾患のガイドラインでの薬物療法では、単剤の薬剤でコントロールが到達できない場合は複数の薬剤を併用する^{80,81)}。複数の疾患を罹患されている患者では、疾患毎に薬剤が処方され併用薬剤の種類は増加することが考えられる。多剤併用は相互作用や有害事象と関係があり、5-6剤以上は有害事象が増加する^{23,82,83)}。また5剤以上の多剤併用は転倒と関係がある^{24,25)}。このように、多剤併用による相互作用や有害事象が原因となり入院する患者も多数いると考えられる。しかし薬剤の多剤併用に対して、どのような介入をしているのかを調査し、薬剤師がその問題点を解決するためどのような関与をしているかを明らかにした報告は極めて少ない⁸⁴⁾。当院では、訪問看護ステーションが併設している。原則全ての在宅訪問患者へ薬剤師が在宅訪問薬剤管理指導を実施している。そこで、在宅訪問患者へ薬剤師が介入することで薬剤数がどのように変化をしているのか、また入院される患者と薬剤数の変化との間にどのような関係があるのかを調査をおこない薬剤師の介入効果を明らかにすることを目的とした。

第2節 方法

1.対象患者

2016年4月～2017年3月までの1年間に当院の在宅訪問を受けられた患者を対象とした。

2.調査項目

訪問患者において、年齢、性別、介入前1年間の入院歴、病名（ICD10を使用し分類したが、アルツハイマー型認知症のように複数のコードにまたがる疾患は恣意性を排除するためこれを合算した）を調査した。

3.処方薬剤数の推移と変更理由

薬剤数の計算は、1回2錠の薬剤は薬剤数1剤、貼付剤が1回に2枚貼付の場合は薬剤数1剤とした。なお、同一成分、同一剤形の薬剤を複数処方されている場合は1剤として集計した（以下は全て1剤として集計、例1：A錠10mg 1回2錠、例2：B錠10mg 1回1錠、B錠5mg 1回1錠）。屯用薬剤については除外した。また、処方箋変更時の変更理由を調査した。

4.介入1年以内に入院した入院訪問患者群と非入院訪問患者群の比較

介入時から1年間で入院された訪問患者とされなかった訪問患者（レスパイト入院は除く）の2群に分け、薬剤師の介入前と介入12ヶ月後の薬剤数の推移を比較し在宅での薬剤師の介入により違いがあるのかを調査した。

5.統計処理

Wilcoxon t -test、Mann-Whitney U -test、chi square test、Bonferroni method を用い、年齢は平均年齢（最年少－最高齢）、他の数値については平均値±標準偏差で表記し、有意水準 $p < 0.05$ を有意差ありと定義した。

なお、本研究は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守して実施し、当院（2018-03）と岐阜薬科大学（30-25）の生命倫理委員会の承認を得た。

第3節 結果

1.対象患者

在宅訪問患者は 133 名であった。

2.調査項目

対象患者のうち介入 12 ヶ月後まで薬剤数を追えた患者は 82 名（男性 29 名：女性 53 名）、平均年齢 87.3（32-104）歳であった。病名は心疾患 25 名、脳血管障害 23 名、高血圧性疾患 22 名、呼吸器疾患 16 名、認知症 14 名、糖尿病 10 名、悪性新生物 9 名、パーキンソン病 8 名、骨折 7 名、関節性疾患 5 名、泌尿器疾患 5 名 他疾患 33 名であった。複数の疾患を合併されている症例は 62 症例（75.61%）であった。

3.処方薬剤の種類の変移と変更理由

薬剤数の変移は介入前（ 6.02 ± 0.35 剤）に比べ、3 ヶ月後（ 5.11 ± 0.30 剤）、6 ヶ月後（ 5.15 ± 0.30 剤）、12 ヶ月後（ 5.28 ± 0.30 剤）と有意に減少していた（ $p < 0.01$ ）（Figure 6）。

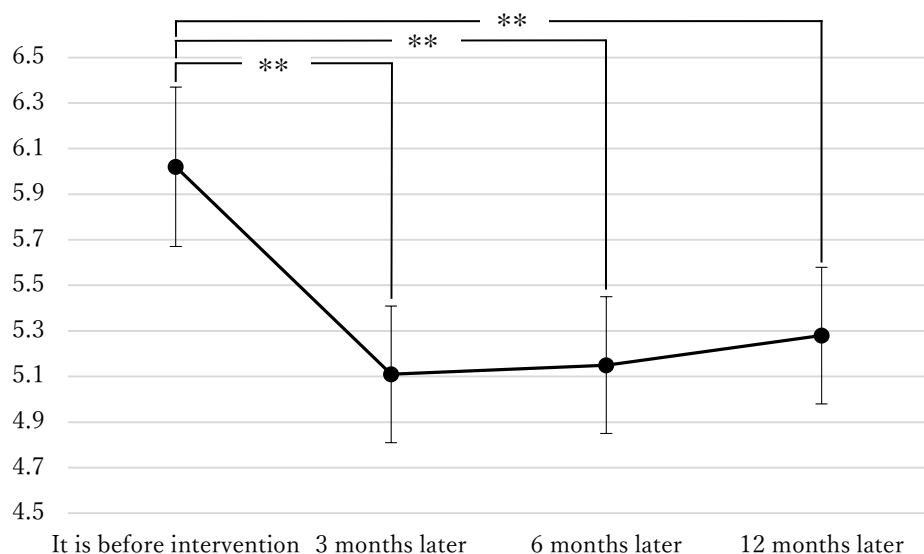


Figure 6 Change in the number of drugs

Mean±standard deviation.

From the month of intervention (6.02 ± 0.35 drugs), and the number of drugs after 3 months (5.11 ± 0.30 drugs), 6 months (5.15 ± 0.30 drugs), and 12 months (5.28 ± 0.30 drugs). The number of the drugs decreases after the intervention. Value represents the mean \pm standard deviation. Wilcoxon *t*-test with Dunnett test. $N=82$. (** $p < 0.01$).

薬剤が変更になった処方数は 127 処方箋で、変更理由は 139 件であった。変更理由としては、バイタルサイン、自己血糖測定、採血結果等の検査結果 22 件、症状からは 92 件、服薬アドヒアランス向上の為 19 件、採用医薬品の変更 6 件であった。薬剤師の処方提案は 116 処方箋 (91.34%)、変更理由は 128 件 (92.09%) であった。処方提案の内訳は、症状からの処方提案 83 件 (64.84%)、検査結果からの処方提案は 20 件 (15.63%)、服薬アドヒアランス向上の為の処方提案は 19 件 (14.84%)、採用医薬品の変更に伴う処方提案は 6 件 (4.69%) であった (Table 19)。

Table 19 Reasons for the suggested prescription change

Reason for the change of prescription	Physician	Pharmacist	Total
Patient symptom	9	83	92
Test results	2	20	22
Improvement of medication adherence	0	19	19
Change in adoption of medical supplies	0	6	6
Total	11	128	139

The cause that became the grounds for the prescription intervention was divided into: symptoms; test results; medication situation; adoption of medicine.

症状からの内容としては、便秘・下痢 31 件、疼痛関係 18 件、呼吸症状 7 件、フラツキ感 4 件、胃部不快感 4 件、物忘れ 3 件、浮腫み 2 件、不穏 2 件、不眠 2 件、紫斑 2 件他であった。検査結果からの内容としては、血圧測定値 12 件、血糖値 6 件等であった。

4.介入 1 年以内に入院した入院訪問患者群と非入院訪問患者群の比較

介入 1 年間で入院をされなかった訪問患者 (A 群) と入院された訪問患者 (B 群) との 2 群間に分けて比較検討をおこなった。A 群 (54 名 (男性 20 : 女性 34)) : B 群 (28 名 (男性 9 名 : 女性 19 名))、年齢 87.9 (58-104) 歳 : 86.0 (32-98) 歳であった。介入前の薬剤数、病名についても 2 群間では有意な差は認められなかった (Table 20)。

Table 20 Comparison between patients who were hospitalized and patients who were not hospitalized

	At-home non-inpatients		At-home inpatients		P -value
Female: Male	20 : 34		9 : 19		0.488
Age (years)	87.93 (58–104)		86.04 (32–98)		0.586
Number of the drugs	6.13±3.14		5.82±3.35		0.657
Disease	heart disorder 21, cerebrovascular disorder 15, hypertensive diseases 14, respiratory disease 8, dementia 6, diabetes 7, malignant neoplasm 6, Parkinson's disease 6, fracture 6, articular disease 4, urologic disease 2, other disease 23		heart disorder 4, cerebrovascular disorder 8, hypertensive diseases 8, respiratory disease 8, dementia 8, diabetes 3, malignant neoplasm 3, Parkinson's disease 2, fracture 1, articular disease 1, urologic disease 3, other disease 10		0.728
Hospitalization history within the past year	Available	41	Available	21	0.858
	Unavailable	13	Unavailable	7	

Value represents the mean ± standard deviation.

For the 1-year hospitalization history before intervention, sex, age, number of drugs, and disease, there was no significant difference between the groups at intervention. Chi square test. Mann-Whitney *U*-test. N=82.

A 群の薬剤数の変化は、介入前 6.13±0.43 剤に比べ、12 ヶ月後 5.37±0.35 剤（種類）（ $p = 0.037$ ）と有意に減少していた（Figure 7）。

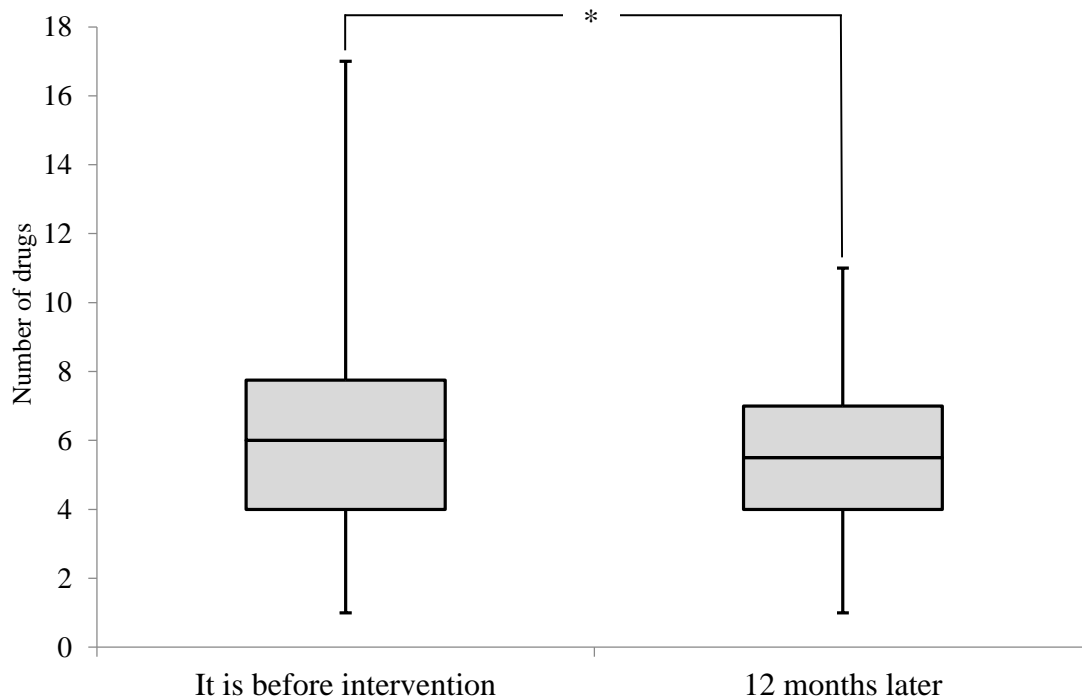


Figure 7 Change in the number of drugs for at-home non-inpatients

In the patients who were not hospitalized, the number of the drugs decreased for 12 months after the month they received the intervention. Wilcoxon *t*-test. N=54. (**p* = 0.037) .

Boxes represent 25%–75% of the range of the number of drugs, and the lines show the median values. The whiskers indicate the lowest datum included in the 1.5× interquartile range (IQR) of the lower quartile and the highest datum included in the 1.5× IQR of the upper quartile.

B 群の薬剤数の変化は、介入前 5.82 ± 0.63 剤に比べ、12 ヶ月後 5.11 ± 0.56 剤 ($p = 0.408$) と有意な差は認められなかった (Figure 8)。

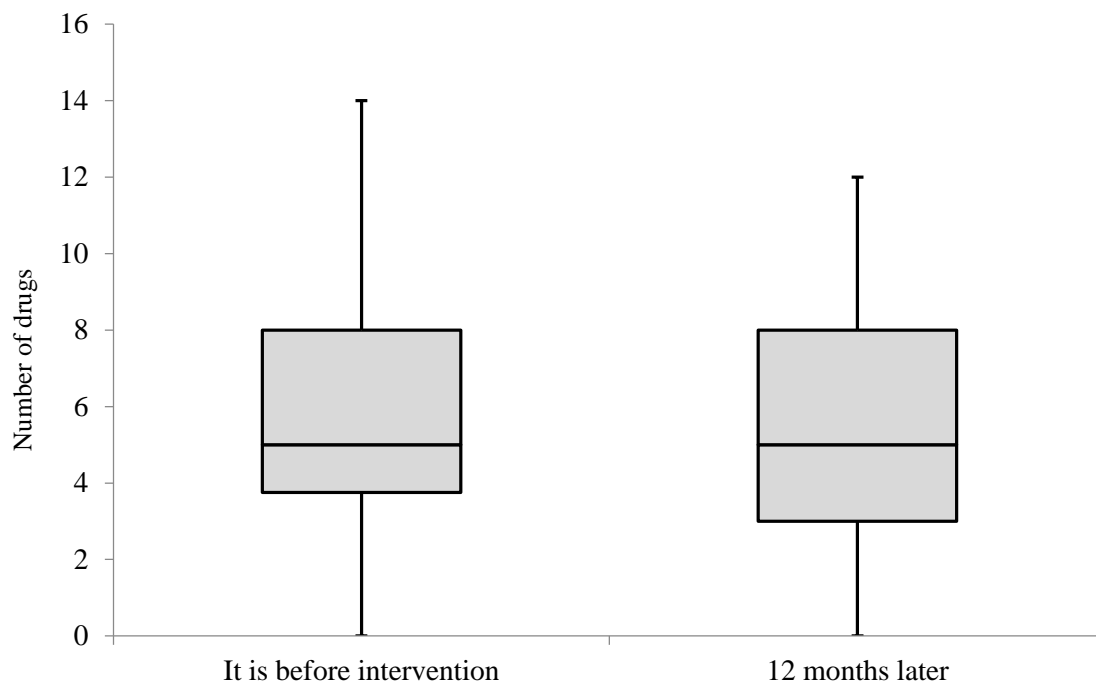


Figure 8 Change in the number of drugs for at-home inpatients

For hospitalized patients, there is no decrease the number of the drugs 12 months after the month they received the intervention. Wilcoxon *t*-test. N=28. ($P = 0.408$).

Boxes represent 25%–75% of the range of the number of drugs, and the lines show the median values. The whiskers indicate the lowest datum included in the $1.5 \times$ interquartile range (IQR) of the lower quartile and the highest datum included in the $1.5 \times$ IQR of the upper quartile.

B 群では、介入前と入院時の薬剤数について差は認められなかった。

第4節 考察

本研究の在宅訪問患者の病名としては心疾患、脳血管障害、高血圧性疾患、呼吸器疾患、認知症、糖尿病等と多くの日本人が罹患されている病名であった。複数の疾患を合併されている症例は75.61%と多い結果であった。多剤併用が問題となっている中で、本研究結果でも複数の疾患を合併することにより、多剤併用が多くの患者でおこなわれていることがわかった。薬剤数の推移については介入前に比べ3ヶ月後、6ヶ月後、12ヶ月後と有意に薬剤数を減少することができていた。処方に変更となった処方箋の中で、薬剤師の処方提案は91.34%と高かった。薬剤師が、検査値や症状、また不必要な薬剤の中止等の処方提案を多職種カンファレンスで積極的におこなった結果であると考ええる。

多職種のチーム医療の中で、薬剤師が介入すると薬学的介入ができ高品質な薬物療法を提供できる⁸⁵⁻⁸⁹⁾。今回の調査研究でも薬剤師の積極的な処方提案の介入が有意に薬剤数の減少につながったものと考えられる。多剤併用に対して、薬剤師が積極的に介入することで薬剤数の減少が期待でき薬物相互作用や有害事象の増加を抑えることができる可能性がある。また、薬剤師がおこなう処方箋提案の6割以上が症状からの提案であった。患者・家族の何気ない一言や仕草等に注意を怠らないことが重要であると考えられた。また、介入1年間で入院をされなかった訪問患者は薬剤数の減少ができていたが、介入1年間で入院された訪問患者は薬剤数の減少させることができていない結果であった。薬剤師が同様に介入しても減薬することはできず、必要な薬剤のみと考えられた。

不必要な薬剤を多剤併用されている患者も存在するが、当然必要不可欠な薬剤を多剤併用されている患者も存在する。多剤併用に対して、単に薬剤数を減

少ければ良いのではなく、しっかりと患者の症状や検査結果等を考慮し、的確に介入をおこなうことが重要である。薬剤師が積極的に介入することで多剤併用を減少させることができれば入院する患者を減らすことができる可能性がある。今後薬剤師が積極的に多剤併用に介入することは必要である。

総 括

現在、我が国では医療、介護、の地域包括ケアシステムの確立を進めている。

本研究では、病院薬剤師が入院治療開始から在宅療養を送り最期を迎えるまで薬剤師が積極的に関わり適正に薬物治療が選択され継続できることを目的とし、以下に示す知見を得た。

第 1 章では、独自に考案した悪心・嘔吐点数が患者の栄養指標にどのような影響を及ぼすのかを検討した結果、患者の食事摂取量に影響を及ぼすと考えられる悪心・嘔吐点数の増加は、Hb 数の低下要因であることが明らかとなった。特に Hb 数が悪心・嘔吐点数と相関を示し栄養指標として有用であったのは、Hb を構成するヘム (Fe) とグロビン (タンパク) の合成に必要なビタミン B12 や葉酸が、抗がん剤の悪心・嘔吐による患者の食事摂取量低下で欠乏し、Hb 合成も低下した可能性が考えられた。Hb は体内で酸素運搬に関わっているが、Hb 数が低下し酸素運搬能が下がった結果、全身倦怠感が出現し、QOL や ADL に影響を及ぼす悪循環に陥ることも考慮する必要もあることを明らかにした。

第 2 章では、胆嚢癌 (Stage IVB) に対するがん化学療法を施行中に、コントロール困難な RA 患者の症状緩和の問題に直面した。本症例では T 細胞選択的共刺激調節剤の ABT を併用投与することで手指関節症状が中疾患活動性から寛解まで改善する事ができた。その後も患者より手指関節症状の訴えは聞かれず、患者の QOL の向上に貢献できたと考える。胆嚢癌では GC 療法による生存期間中央値は約 11 ヶ月と報告されているが、本症例は 32 ヶ月間 (ABT 併用 28 ヶ月) 生存することができた。がん化学療法と ABT の併用療法を施行したが、がん病変のコントロールは比較的良好であった。同様の症例の蓄積が待たれるが、化

学療法施行中のがん患者に ABT の併用療法がおこなえる可能性を明らかにした。

第 3 章では、進行胃癌右心室転移の患者へ免疫チェックポイント阻害剤の NIVO 投与により効果を認めた症例を経験した。治療の進歩により癌と共存する時間も増える。今まではあまり経験しなかった臓器への転移が認められる事が増える可能性も考えられる。本症例は、NIVO 開始時は無症状であったが右心室転移巣が急速に増悪し体動時の息苦しさや全身浮腫が認められたが NIVO 投与を継続することにより右心室転移巣をコントロールでき症状は改善できた。irAE への対応に薬剤師が積極的に介入することで重症化させずに NIVO 投与を再開し継続する事ができ QOL を向上することができた。薬剤師は薬剤の特徴を理解し、医師や他の医療従事者、また患者・家族へ情報提供することは極めて重要である。

第 4 章では、入院がん患者は医療従事者の頻回に及ぶ介入によりコンプライアンスが維持されることで、疼痛コントロールが良好に維持したのに対し、在宅訪問がん患者は、医療従事者の訪問回数、時間帯にも制限があるため、介護者側の様々な事情により定期的与薬ができずに疼痛コントロールの悪化が認められる症例の存在が明らかとなった。在宅訪問がん患者が在宅で過ごす日数は平均約 5 週間と短い期間であり、オピオイドが安全に投与されることにより在宅で患者が平穏な時間を過ごせることの意義は大きい。退院後にオピオイドスイッチングをすることによって、患者や介護者に新たな負担を強いることを最小限にするよう、病院薬剤師は入院中から患者が在宅訪問に移行することも念頭に、家族背景などを加味した投薬支援準備が必要である。主介護者と面会するなどし、どのような薬剤がその家族にとって扱い易く負担にならないかを考慮することで、十分な疼痛コントロールが発揮できる薬剤の選択を主治医に提

案することが重要であることを明らかにした。

第 5 章では、在宅療養にかかわる介護従事者の多くが与薬介助を経験し、その中でオピオイドの与薬介助は、看護師だけでなく介護福祉士、ヘルパーも経験していることが明らかとなった。介護福祉士やヘルパーの資格取得では、薬学的知識は必ずしも必須ではないことから、薬効を十分理解しないままオピオイドの与薬介助がおこなわれている可能性が示唆された。在宅医療でオピオイドを含む与薬介助に関わる介護従事者の知識向上が、安全かつ有効な薬物治療を行う上では重要であると考えられる。例えば、貼付剤の貼付場所やレスキュー使用のタイミングなど、薬剤師は介護従事者が担当している患者ごとに指導することで介護従事者は安心して与薬介助ができ、オピオイドに対する正しい知識を習得し、その必要性が理解できたのではないかと考えられる。オピオイドを安全かつ適切に使用するためには、在宅療養にかかわる介護従事者にオピオイドに対する正しい知識を習得させることが必要不可欠と考えられ、薬剤師が果たすべき役割が重要であることを明らかにした。

第 6 章では、薬剤の多剤併用に対し処方箋変更の中で、薬剤師の処方提案は 91.34%であり処方箋提案の 6 割以上が症状からの提案であった。多剤併用に対して、単に薬剤数を減少できれば良いのではなく、しっかりと患者の症状や検査結果等を考慮し的確に介入をおこなうことが重要である。在宅患者の薬剤に対して薬剤師が積極的に介入すると薬剤数を減少させ薬物相互作用や有害事象を防ぐことができる可能性がある。適切な薬物療法を提供することで不必要な入院を減らし、全体として再入院する患者を減らす可能性があることを明らかにした。

以上、本研究では、患者の治療開始から在宅療養を送り最期を迎えるまで薬剤師が積極的に関わることで適正に薬物治療が選択され継続できることを臨床の観点から有用であることを明らかにした。これら薬剤師による臨床薬学的介入は、我が国が押し進めている地域包括ケアシステムの確立ならびに適正な薬物療法のための有益な知見となりえる。

謝 辞

本研究を行うにあたり、多大なご指導、ご鞭撻を賜りました岐阜薬科大学実践薬学大講座実践社会薬学研究室教授 杉山正先生に深甚なる謝意を表します。

本研究に際し、ご指導とご鞭撻を賜りました東京薬科大学薬学部臨床薬剤学教室教授 下枝貞彦先生、信州大学医学部分子病理学教室教授 中山淳先生、飯山赤十字病院院長 石坂克彦先生、医療技術部検査部技師長 松浦博之先生、放射線科部放射線課放射線管理係長 中澤亮一先生に深く感謝いたします。

本研究を実施する機会を与えていただき、ご懇切な指導、ご鞭撻を賜りました大垣市民病院薬剤部長 吉村知哲先生に心より感謝致します。

本研究にご支援いただいた飯山赤十字病院薬剤部 西澤さとみ先生をはじめとする飯山赤十字病院薬剤部諸先生方に感謝申し上げます。

最後に、元気な体に産んでいただいた両親と支援をいただいた義理の両親、そして勉強に励むことを理解し、いついかなる時も励ましの言葉をくれた妻直美と子供達 知紘、幹央、睦広に心から感謝します。

引用文献

- 1) 地域包括ケアシステム
(http://www.kaigokensaku.mhlw.go.jp/chiiki-houkatsu/files/mhlw_care_system_2014_03.pdf, 2019/12/25)
- 2) 厚生労働省：がん対策推進基本計画
(<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000196975.pdf>, 2019/12/25)
- 3) 厚生労働省：平成30年（2018）人口動態統計月報年計（概数）の概況
(<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/geppo/nengai18/dl/kekka30-190626.pdf>, 2019/12/25)
- 4) 日本胃癌学会，胃癌治療ガイドライン医師用2018年1月改定【第5版】，金原出版株式会社，東京，2018
- 5) 大腸癌研究会，大腸癌治療ガイドライン医師用2019年版，金原出版株式会社，東京，2019
- 6) 日本乳癌学会，乳癌診療ガイドライン治療編2018年版，金原出版株式会社，東京，2019
- 7) 日本癌治療学会，制吐薬適正使用ガイドライン2015年【第2版】，金原出版株式会社，東京，2015
- 8) 厚生労働省：医政発0430第1号 医療スタッフの協働・連携によるチーム医療の推進について
(<https://www.mhlw.go.jp/topics/2013/02/dl/tp0215-01-09d.pdf>, 2019/12/25)
- 9) Sarris EG, Harrington KJ, Saif MW, Syrigos KN, Multimodal treatment strategies for elderly patients with head and neck cancer, *Cancer Treat Rev*, **40**, 465–475 (2014)

- 10) Abel GA, Klepin HDJ, Frailty and the management of hematologic malignancies, *Blood*, **131**, 515–524 (2018)
- 11) Overcash J, Cope DG, Van Cleave JH, Frailty in Older Adults: Assessment, Support, and Treatment Implications in Patients With Cancer, *Clin J Oncol Nurs*, **22**, 8–18 (2018)
- 12) Le Saux O, Falandry C, Toxicity of Cancer Therapies in Older Patients, *Curr Oncol Rep*, **20**, 64 (2018)
- 13) Barbour SY, Caring for the treatment-experienced breast cancer patient: the pharmacist's role, *Am J Health Syst Pharm*, **65**, 16-26 (2018)
- 14) Iihara H1, Ishihara M, Matsuura K, Kurahashi S, Takahashi T, Kawaguchi Y, Yoshida K, Itoh Y, Pharmacists contribute to the improved efficiency of medical practices in the outpatient cancer chemotherapy clinic, *J Eval Clin Pract*, **18**, 753–760 (2012)
- 15) Caracuel F, Baños Ú, Herrera MD, Ramírez G, Muñoz N, Influence of pharmaceutical care on the delayed emesis associated with chemotherapy, *Int J Clin Pharm*, **36**, 287–290 (2014)
- 16) Patel JM, Holle LM, Clement JM, Bunz T, Niemann C, Chamberlin KW, Impact of a pharmacist-led oral chemotherapy-monitoring program in patients with metastatic castrate-resistant prostate cancer, *J Oncol Pharm Pract*, **22**, 777–783 (2016)
- 17) 厚生労働省：平成 29 年（2017）患者調査の概況
(<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/17/dl/kanja.pdf>,2019/12/25)
- 18) 人生の最終段階における医療に関する意識調査報告書
(https://www.mhlw.go.jp/toukei/list/dl/saisyuiryo_a_h29.pdf, 2019/12/25)
- 19) 医療用麻薬適正使用ガイドンス～がん疼痛及び慢性疼痛治療における医療用麻薬の使用と管理のガイドンス～
(https://www.mhlw.go.jp/bunya/iyakuhin/yakubuturanyou/dl/iryotekisei_guide2017a.pdf, 2019/12/25)
- 20) 日本高血圧学会, 高血圧治療ガイドライン2019, ライフサイエンス出版株

式会社, 東京, 2019

- 21) 日本循環器学会, 日本心不全学会, 急性・慢性心不全診療ガイドライン
2017改訂版, ライフサイエンス出版株式会社, 東京, 2019
- 22) 日本糖尿病学会, 糖尿病診療ガイドライン2019, 株式会社南江堂, 東京,
2019
- 23) Maher RL, Hanlon J, Hajjar ER. Clinical consequences of polypharmacy in
elderly. *Expert Opin Drug*, **13**, 57-65(2014)
- 24) T Kojima, M Akishita, T Nakamura, K Nomura, S Ogawa, K Iijima, M Eto, Y
Ouchi : Polypharmacy as a risk for fall occurrence in geriatric outpatients,
Geriatr Gerontol Int, **12**, 425–430 (2012)
- 25) Gnjidic D, Hilmer SN, Blyth FM, Naganathan V, Waite L, Seibel MJ,
McLachlan AJ, Cumming RG, Handelsman DJ, Le Couteur DG, Polypharmacy
cutoff and outcomes : five or medicines were used to identify
community-dwelling older men at risk of different adverse outcomes, *J Clin
Epidemiol*, **65**, 989-995 (2012)
- 26) Alexandre J, Gross-Goupil M, Falissard B, Nguyen ML, Gornet JM, Misset JL,
Goldwasser F, Evaluation of the nutritional and inflammatory status in cancer
patients for the risk assessment of severe haematological toxicity following
chemotherapy. *Ann Oncol*, **14**, 36-41 (2003)
- 27) 東口高志, 実践! がん患者の栄養管理と疼痛管理. 癌の臨床, **53**, 199–209
(2007)
- 28) Ottery FD, Definition of standardized Nutritional Assessment and Interventional
Pathways in Oncology, *Nutrition*, **12**, 15-19 (1996)
- 29) John M, Gallagher H, Motyka L, Nutritional Support in the Cancer Patient, 癌と
化学療法, **19**, 588-595 (1992)
- 30) Persson C, Glimelius B, The relevance of weight loss for survival and quality of
life in patients with advanced gastrointestinal cancer treated with palliative
chemotherapy, *Anticancer Res*, **22**, 3661–3668 (2002)

- 31) Van Cutsem E, Arends J, The causes and consequences of cancer-associated malnutrition. *Eur J Oncol Nurs.* **9**, 51-63 (2005)
- 32) Di Fiore F, Leclaire S, Pop D, Riqaal O, Hamidou H, Paillot B, Ducrotte' P, Lerebours E, Michel P, Baseline Nutritional Status Is Predictive of Response to Treatment and Survival in Patients Treated by Definitive Chemoradiotherapy for a Locally Advanced Esophageal Cancer. *Am J Gastroenterol.* **102**, 2557-2563 (2007)
- 33) Hesketh PJ, Kris MG, Grunberg SM, Beck T, Hainsworth JD, Harker G, Aapro MS, Gandara D, Lindley CM, Proposal for Classifying the Acute Emetogenicity of Cancer Chemotherapy, *J Clin Oncol*, **15**, 103-109 (1997)
- 34) 小山 諭, 吉澤 麻由子, 金子 耕司, 神林 智寿子, 畠山 勝義, 栄養アセスメントにおける血清総蛋白. アルブミン測定の有用性についての検討. 栄養評価と治療, 655-659 (2005)
- 35) 中屋豊, アルブミンは栄養評価の指標として適切か?, 日本病態栄養学会誌, **11**, 127-134 (2008)
- 36) 田村洋一郎, 福富寿典, 矢野和仁, 松井芳夫, 影山隆久, 終末期がん患者の飢餓状態, 緩和医療学, **8**, 339-345 (2006)
- 37) Shang E, Weiss C, Post S, Kaehler G, The Influence of Early Supplementation of Parenteral Nutrition on Quality of Life and Body Composition in Patients with Advanced Cancer, *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, **30**, 22-230 (2006)
- 38) 大村健二, 病態別栄養管理法の実際, 日本外科学会誌, **105**, 228-232 (2004)
- 39) Saisho T, Okusaka T, Ueno H, Morizane C, Okada S, Prognostic Factors in Patients with Advanced Biliary Tract Cancer Receiving Chemotherapy, *Hepatogastroenterology*, **52**, 1654-1658 (2005)
- 40) 国立がんセンターがん情報サービス: 「がんに罹患する確率」, (http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html, 2019/12/25)
- 41) Singh JA, Furst DE, Bharat A, Curtis JR, Kavanaugh AF, Kremer JM, Moreland

- LW, O'Dell J, Winthrop KL, Beukelman T, Bridges SL Jr, Chatham WW, Paulus HE, Suarez-Almazor M, Bombardier C, Dougados M, Khanna D, King CM, Leong AL, Matteson EL, Schousboe JT, Moynihan E, Kolba KS, Jain A, Volkmann ER, Agrawal H, Bae S, Mudano AS, Patkar NM, Saag KG, 2012 Update of the 2008 American College of Rheumatology Recommendations for the Use of Disease-Modifying Antirheumatic Drugs and Biologic Agents in the Treatment of Rheumatoid Arthritis, *Arthritis Care Res*, **64**, 625-639 (2012)
- 42) Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, Gorter S, Knevel R, Nam J, Schoels M, Aletaha D, Buch M, Gossec L, Huizinga T, Bijlsma JW, Burmester G, Combe B, Cutolo M, Gabay C, Gomez-Reino J, Kouloumas M, Kvien TK, Martin-Mola E, McInnes I, Pavelka K, van Riel P, Scholte M, Scott DL, Sokka T, Valesini G, van Vollenhoven R, Winthrop KL, Wong J, Zink A, van der Heijde D, EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*, **69**, 964-975 (2010)
- 43) Simon TA, Smitten AL, Franklin J, Askling J, Lacaille D, Wolfe F, Hochberg MC, Qi K, Suissa S, Malignancies in the rheumatoid arthritis abatacept clinical development programme: an epidemiological assessment, *Ann Rheum Dis*, **68**, 1819-1826 (2009)
- 44) 関節リウマチ(RA)に対するTNF阻害薬使用ガイドライン(2012年改訂版)
- 45) オレンシア®点滴静注用250mg 申請資料概要
- 46) 医薬品インタビューフォーム オレンシア®点滴静注用250mg. 2011年3月第3版, ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社
- 47) Valle J, Wasan H, Palmer DH, Cunningham D, Anthoney A, Maraveyas A, Madhusudan S, Iveson T, Hughes S, Pereira SP, Roughton M, Bridgewater J, Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med*, **362**, 1273-1281 (2010)
- 48) Okusaka T, Nakachi K, Fukutomi A, Mizuno N, Ohkawa S, Funakoshi A, Nagino M, Kondo S, Nagaoka S, Funai J, Koshiji M, Nambu Y, Furuse J,

- Miyazaki M, Nimura Y, Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with biliary tract cancer : a comparative multicentre study in Japan, *Br J Cancer*, **103**, 469-474 (2010)
- 49) Berger MJ, Ettinger DS, Aston J, Barbour S, Bergsbaken J, Bierman PJ, Brandt D, Dolan DE, Ellis G, Kim EJ, Kirkegaard S, Kloth DD, Lagman R, Lim D, Loprinzi C, Ma CX, Maurer V, Michaud LB, Nabell LM, Noonan K, Roeland E, Rugo HS, Schwartzberg LS, Scullion B, Timoney J, Todaro B, Urba SG, Shead DA, Hughes M, NCCN Guidelines Insights: Antiemesis, Version 2.2017. *J Natl Compr Canc Netw*, **15**, 883-893 (2017)
- 50) Koizumi W, Narahara H, Hara T, Takagane A, Akiya T, Takagi M, Miyashita K, Nishizaki T, Kobayashi O, Takiyama W, Toh Y, Nagaie T, Takagi S, Yamamura Y, Yanaoka K, Orita H, Takeuchi M, S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPRITS trial): a phase III trial. *Lancet Oncol*, **9**, 215-221 (2008)
- 51) Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, Lordick F, Ohtsu A, Omuro Y, Satoh T, Aprile G, Kulikov E, Hill J, Lehle M, Rüschoff J, Kang YK, Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA) : a phase 3, open-label, randomized controlled trial, *Lancet*, **376**, 687-697 (2010)
- 52) Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, Oh SC, Bodoky G, Shimada Y, Hironaka S, Sugimoto N, Lipatov O, Kim TY, Cunningham D, Rougier P, Komatsu Y, Ajani J, Emig M, Carlesi R, Ferry D, Chandrawansa K, Schwartz JD, Ohtsu A, Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial, *Lancet Oncol*, **15**, 1224-1235 (2014)
- 53) Kang YK, Boku N, Satoh T, Ryu MH, Chao Y, Kato K, Chung HC, Chen JS, Muro K, Kang WK, Yeh KH, Yoshikawa T, Oh SC, Bai LY, Tamura T, Lee KW, Hamamoto Y, Kim JG, Chin K, Oh DY, Minashi K, Cho JY, Tsuda M, Chen LT,

- Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, **390**, 2461-2471 (2017)
- 54) Renna CE, Dow EN, Bergsbaken JJ, Leal TA. Expansion of pharmacist clinical services to optimize the management of immune checkpoint inhibitor toxicities, *J Oncol Pharm Pract*, **25**, 954-960 (2019)
- 55) Nakamura A, Suchi T, Mizuno Y. The effect of malignant neoplasms on the heart. A study on the electrocardiographic abnormalities and the anatomical findings in cases with and without cardiac involvement, *Jpn Circ J*, **39**, 531-542 (1975)
- 56) Ayedi I, Chaabouni H, Akrouf M, Boudawara T, Toumi N, Khanfir A, Frikha M, Cardiac metastases: 4 cases report, *Tunis Med*, **95**, 429-433 (2017)
- 57) Weber JS, Hodi FS, Wolchok JD, Topalian SL, Schadendorf D, Larkin J, Sznol M, Long GV, Li H, Waxman IM, Jiang J, Robert C, Safety Profile of Nivolumab Monotherapy: A Pooled Analysis of patients With Advanced Melanoma, *JJ Clin Oncol*, **35**, 785-792 (2017)
- 58) 厚生労働省ホームページ：国民の終末期に関する意識調査。
(<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2006/12/dl/s1212-6c.pdf>, 2019/12/25)
- 59) 中村重敏. 痛みの評価尺度-VAS,NRS,McGill pain questionnaire, face scale-,
理学療法, **23**, 67-73 (2006)
- 60) Giuseppe Biancofiore, Oxycodone controlled release in cancer pain management, *Ther Clin Risk Manag*, **2**, 229-234 (2006)
- 61) Hildegard J Berdine, Suzanne A, Nesbit, Equianalgesic Dosing of Opioids, *Journal of Pain and Palliative Care Pharmacotherapy*, **20**, 79-84 (2006)
- 62) Karen J. Souter, MB, BS, MSc, FRCA, Dermot Fitzgibbon, MD. Equianalgesic Dose Guidelines for Long-Term Opioid Use:Theoretical and Practical Considerations. Seminars in Anesthesia, *Perioperative Medicine and pain*, **23**, 271-280 (2004)
- 63) Hanks GW, Conno F, Cherny N, Hanna M, Kalso E, McQuay HJ, Mercadante S,

- Meynadier J, Poulain P, Ripamonti C, Radbruch L, Casas JR, Sawe J, Twycross RG, Ventafridda V, Morphine and alternative opioids in cancer pain:the EAPC recommendations. *Br J Cancer*, **84**, 587-593 (2001)
- 64) Watanabe S, Pereira J, Hanson J, Bruera E, Fentanyl by continuous subcutaneous infusion for the management of cancer pain:aretrospective study, *J Pain Symptom Manage*, **16**, 323-326 (1998)
- 65) デュロテップMTパッチ製品インタビューフォーム. 2008年7月作成 (第1版) , ヤンセンファーマ株式会社
- 66) 松澤美香. 新たな経皮吸収型オピオイド製剤の開発～デュロテップMTパッチ～, *BIO Clinica*, **23**, 76-81 (2008)
- 67) Sam Ahmedzai, FRCP, David Brooks, MRCGP, Transdermal Fentanyl versus Sustained-Release Oral Morphine in Cancer pain:prefence, Efficacy, and Quality of Life , *Journal of Pain and Symptom Management*, **13**, 254-261 (1997)
- 68) 長野県ホームページ：市町村別・年齢3区分別人口及び各比率.
(http://www3.pref.nagano.jp/toukei1/jinkou/nenrei/data/2110/A_2_27_H21.xls, 2019/12/25)
- 69) Kristina Wichman, David U, Overdose a risk of transdermal patch in diverse settings, *CPJ/RPC SEPTEMBER/OCTOBER 2005, VOL138, NO7*, 65-66
- 70) 片岡智美, 篠 道弘, 【アドヒアランス 自発的服薬を助ける患者支援】 , アドヒアランス向上のための支援の実例, *がん疼痛, 薬事*, **50**, 417-421 (2008)
- 71) 高崎潔子, 志賀 徹, 鎗田貞子, 在宅服薬指導の実例 薬剤師から見た解決すべき問題特定とその検討, *癌と化学療法*, **35**, 91-93 (2008)
- 72) 厚生労働省ホームページ：「我が国の現状と医療・介護に係る長期推計」
(<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000001qd1o-att/2r9852000001qd6n.pdf>, 2019/12/25)
- 73) 滝澤康志, 下枝貞彦, 西澤さとみ, 太田 伸, 終末期在宅訪問がん患者に

- に対するオピオイド投与の現状と問題点, 日本緩和医療薬学会雑誌, **3**, 21-25 (2010)
- 74) 医薬品インタビューフォーム オキシコンチン, 2012年6月 第11版, 塩野義製薬株式会社
- 75) 医薬品インタビューフォーム デュロテップMTパッチ, 2013年6月 第5版, ヤンセンファーマ株式会社
- 76) 医薬品インタビューフォーム オキノーム散. 2014年1月 第12版, 塩野義製薬株式会社
- 77) 羽鳥英樹, 橋口さおり, 大西 幸, 小杉志都子, 栗林淳也, 高野学美, 津崎晃一, 武田純三, PCAポンプのサイホン効果によりフェンタニル過量投与を生じた1症例, ペインクリニック, **27**, 1482-1484 (2006)
- 78) 深津昌弘, 高島直樹, 中野洋二郎, 武田宗万, 浅井英和, 太田深雪, 田島ちなみ, 大河内治, フェンタニル使用中に呼吸抑制を呈した症例, ペインクリニック, **31**, 353-358 (2010)
- 79) 猿田裕子, 富澤 崇, 細野智裕, 高松昭司, 林和歌子, 藤代成一, 中島新一朗, 在宅介護における高齢者も医薬品適正使用の推進 (パート2), 訪問介護員を対象とした教育的介入, 医療薬学会, **35**, 209-212 (2009)
- 80) 2017 Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: The American College of Cardiology, 2017 (https://www.acc.org/~media/Non-Clinical/Files-PDFs-Excel-MS-Word-etc/Guidelines/2017/Guidelines_Made_Simple_2017_HBP.pdf, 2019/12/25).
- 81) AMERICAN DIABETES ASSOCIATION STANDARDS OF MEDICAL CARE IN DIABETES 2018: American Diabetes Association, 2018 (<https://diabetesed.net/wp-content/uploads/2017/12/2018-ADA-Standards-of-Care.pdf>, 2019/12/25)

- 82) Field TS, Gurwitz JH, Avorn J, McCormick D, Jain S, Eckler M, Benser M, Bates DW, Risk factors for adverse drug events among nursing home residents, *Arch Intern Med*, **161**, 1629-1632 (2001)
- 83) Kojima T, Akishita M, Kameyama Y, Yamaguchi K, Yamamoto H, Eto M, Ouchi Y, High risk of adverse drug reactions in elderly patients taking six or more drugs: analysis of inpatient database, *Geriatr Gerontol Int*, **128**, 761-762 (2012)
- 84) Latif A, Mandane B, Anderson E, Barraclough C, Travis S, Optimizing medicine use for people who are homebound: an evaluation of a pilot domiciliary Medicine Use Review (dMUR) service in England, *Pharm Res Pract*, **7**, 33-40 (2018)
- 85) Briggs S, Pearce R, Dilworth S, Higgins I, Hullick C, Attia J, Clinical pharmacist review: a randomised controlled trial, *Emerg Med Australas*, **27**, 419-426 (2015)
- 86) Surbhi S, Munshi KD, Bell PC, Bailey JE, Drug therapy problems and medication discrepancies during care transitions in super-utilizers, *J Am Pharm Assoc*, **56**, 633-642 (2016)
- 87) Halvorsen KH, Ruths S, Granas AG, Viktil KK, Multidisciplinary intervention to identify and resolve drug-related problems in Norwegian nursing homes, *Scand J Prim Health Care*, **28**, 82-88 (2010)
- 88) Tan EC, Stewart K, Elliott RA, George J, Pharmacist consultations in general practice clinics: the Pharmacists in Practice Study (PIPS), *Res Social Adm Pharm*, **10**, 623-632 (2014)
- 89) Chan WWT, Dahri K, Partovi N, Egan G, Yousefi V, Evaluation of Collaborative Medication Reviews for High-Risk Older Adults. *Can J Hosp Pharm*, **71**, 356-363 (2018)

略 語

ABT	Abatacept (Genetical Recombination)
ADL	activities of daily living
Alb	albumen
BMI	Body Mass Index
CDDP	Cisplatin
CPA	Cyclophosphamide Hydrate
CPT-11	Irinotecan Hydrochloride Hydrate
CRP	C-reactive protein
CT	computed tomography
DAS28	Disease Activity Score 28
DXR	Doxorubicin Hydrochloride
FDA	Food and Drug Administration
GC	Gemcitabine Hydrochloride plus Cisplatin (Biliary Tract Cancer)
GEM	Gemcitabine Hydrochloride
GP	GEM plus CDDP (Lung Cancer)
Hb	hemoglobin
ICD10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
irAE	Immune-Related Adverse Event
L-OHP	Oxaliplatin
MRI	magnetic resonance imaging
MTX	Methotrexate
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NIVO	Nivolumab (Genetical Recombination)
PCA	Patient Controlled Analgesia
PS	Eastern Cooperative Oncology Group performance status

PSL	Prednisolone
PTX	Paclitaxel
QOL	quality of life
RA	rheumatoid arthritis
RAM	Ramucirumab (Genetical Recombination)
RIT	Rituximab (Genetical Recombination)
SOX	S-1 (Tegafur / Gimeracil / Oteracil potassium) plus Oxaliplatin
SP	S-1 (Tegafur / Gimeracil / Oteracil potassium) plus Cisplatin
S-1	Tegafur / Gimeracil / Oteracil potassium
UFT	Tegafur /Uracil
VCR	Vincristine Sulfate
WHO	World Health Organization